

AW

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/039539 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/4035**,
31/415, 31/433, 31/443, 31/4436, 31/4709, 31/4725,
31/501, 31/505, A61P 35/00, 35/04

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**,
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11350

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 55 076.6 9. November 2001 (09.11.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

Veröffentlicht:

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **OSSWALD, Mathias**
[DE/DE]; Im Strenger 7A, 64665 Alsbach-Hähnlein
(DE). **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Königsberger Strasse
17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **MEDERSKI, Werner**
[DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg
(DE). **AMENDT, Christiane** [DE/DE]; Kurt-Schu-
macher-Strasse 28, 55124 Mainz (DE). **GRELL, Matthias**
[DE/DE]; Lindenweg 44, 64291 Darmstadt (DE).

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/039539 A2

(54) Title: USE OF ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF TUMOUR DISEASES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON TUMO-
RERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of endothelin receptor antagonists in the production of a medicament for treating
tumour diseases.

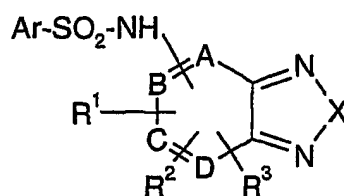
(57) Zusammenfassung: Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
von Tumorerkrankungen.

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Tumorerkrankungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

a) die in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen der Formel I

10



15

worin

20

-A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, worin 1 oder 2 CH durch N ersetzt ist (sind),

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch H, Hal, A, Alkenyl mit bis zu 6 C-Atomen, Ph, OPh, NO₂, NR⁴R⁵, NHCOR⁴, CF₃, OCF₃, CN, OR⁴, COOR⁴, (CH₂)_nCOOR⁴, (CH₂)_nNR⁴R⁵, -N=C=O oder NHCONR⁴R⁵ substituiertes Ph oder Naphthyl,

25

R¹, R², R³ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, CF₃, NO₂, NR⁴R⁵, CN, COOR⁴, NHCOR⁴,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H oder A, zusammen auch -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-,

30

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Ph Phenyl,

X O oder S,

Hal F, Cl, Br oder I,

35

n 1, 2 oder 3 bedeuten,

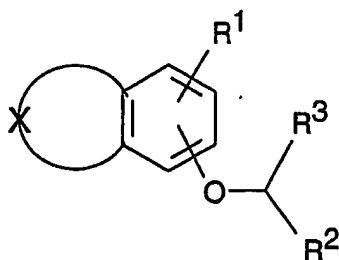
- 2 -

sowie ihre Salze;

b) die in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

15

X

eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1-2 O- und/oder 1-2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch A, R⁸ und/oder NR⁴R^{4'} auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein kann,

20

25

A

Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁴=CR^{4'}-Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

30

R¹

H oder A,

R²COOR⁴, CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO₂R⁸,

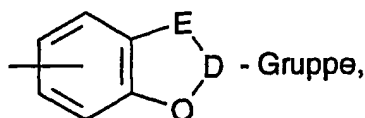
35

R³

Ar,

- 3 -

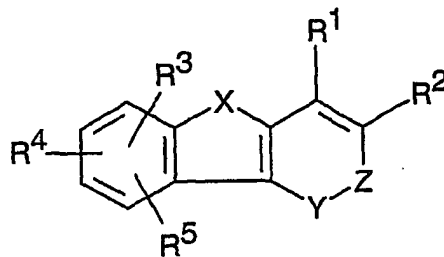
$R^4, R^{4'}$ jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Benzyl,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^5 , R^6 oder R^7 substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder
 5 eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R^5 oder R^6 substituierte



R^5, R^6, R^7 jeweils unabhängig voneinander R^4 , OR^4 , Hal, CF_3 ,
 15 OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , NO_2 , $NR^4R^{4'}$, $NHCOR^4$, CN ,
 $NHSO_2R^4$, $COOR^4$, COR^4 , $CONHSO_2R^6$, $O(CH_2)_nR^2$,
 OPh , $O(CH_2)_nOR^4$ oder $S(O)_mR^4$,
 R^8 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,
 20 OR^1 , $NR^4R^{4'}$ oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
 E CH_2 oder O,
 D Carbonyl oder $[C(R^4R^{4'})]_n$,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 25 m 0, 1 oder 2,
 n 1 oder 2 bedeuten,
 sowie ihre Salze;

30 c) die in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen der Formel I

- 4 -



5

worin

10

-Y-Z- -NR⁷-CO-, -N=C(OR⁷)- oder -N=CR⁸-,R¹ Ar,R² COOR⁶, CN, 1H-tetrazol-5-yl oder CONHSO₂Ar,

R³, R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander R⁶, OR⁶, S(O)_mR⁶, Hal,
NO₂, NR⁶R⁶, NHCOR⁶, NHSO₂R⁶, OCOR⁶, COOR⁶
oder CN,

15

R⁶, R^{6'} jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6
C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,

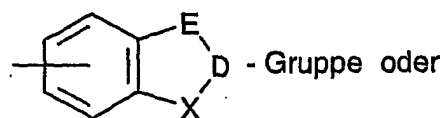
R⁷ (CH₂)_nAr,

20

R⁸ Ar oder OAr,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R⁹,
R¹⁰ oder R¹¹ substituiertes Phenyl oder
unsubstituiertes Naphthyl oder
eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder
zweifach durch R⁹ oder R¹⁰ substituierte

25

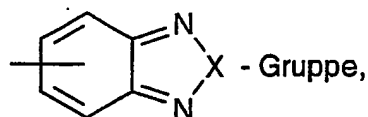


30

eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein-
oder zweifach durch R⁹ oder R¹⁰ substituierte

35

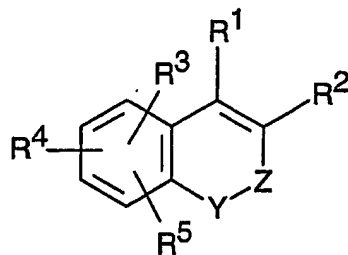
- 5 -



- 5 R^9, R^{10}, R^{11} jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , Hal, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , NO_2 , NR^6R^6 , $NHCOR^6$, CN , $NHSO_2R^6$, $COOR^6$, COR^6 , $CONHSO_2Ar$, $O(CH_2)_nR^2$, $O(CH_2)_nOR^6$ oder $S(O)_mR^6$,
- E CH_2 , S oder O,
- 10 D Carbonyl oder $[C(R^6R^6)]_n$,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- X O oder S,
- m 0, 1 oder 2,
- 15 n 1 oder 2 bedeuten,
- sowie ihre Salze;

d) die in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen der Formel I

20

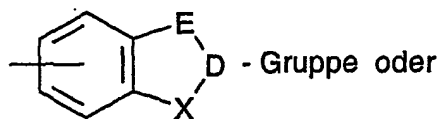


25

worin

- Y-Z- $-NR^7-CO-$, $-N=C(OR^7)-$ oder $-N=CR^8-$,
- 30 R^1 Ar,
- R^2 $COOR^6$, $(CH_2)_nCOOR^6$, CN , 1H-Tetrazol-5-yl oder $CONHSO_2Ar$,
- R^3, R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , $S(O)_mR^6$, Hal, NO_2 , NR^6R^6 , $NHCOR^6$, $NHSO_2R^6$, $OCOR^6$, COR^6 , $COOR^6$ oder CN , wobei R^3 und R^4 zusammen auch
- 35 eine $O(CH_2)_nO$ -Gruppe darstellen können,

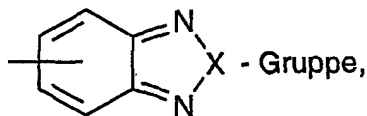
	$R^6, R^{6'}$	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,
	R^7	$(CH_2)_nAr$,
	R^8	Ar oder OAr,
5	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^9 , R^{10} oder R^{11} substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl oder
10		eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R^9 oder R^{10} substituierte



15

eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch R^9 oder R^{10} substituierte

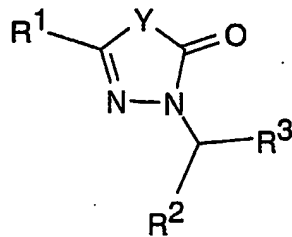
20



25	R^9, R^{10}, R^{11}	jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , Hal, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , NO_2 , $NR^6R^{6'}$, $NHCOR^6$, CN , $NHSO_2R^6$, $COOR^6$, COR^6 , $CONHSO_2Ar$, $O(CH_2)_nR^2$, $O(CH_2)_nOR^6$ oder $S(O)_mR^6$,
----	-----------------------	--

	E	CH_2 , S oder O,
30	D	Carbonyl oder $[C(R^6R^{6'})]_n$,
	X	O oder S,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
	m	0, 1 oder 2,
	n	1, 2 oder 3 bedeuten,
35		sowie ihre Salze;

e) die in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen der Formel I



I

worin

Y

$-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})-$, $-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-$ oder $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})-\text{S}-$,

R^1

Het, Ar, R^3 oder R^4 ,

R^2

Ar oder

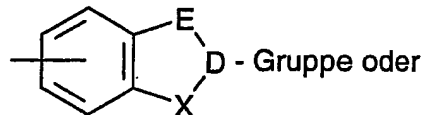
eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder

zweifach durch A, R^3 , OR^4 , NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN,

Hal, NHCOR^4 , NHSO_2R^4 , COOR^4 , COR^4 , $\text{CONHSO}_2\text{R}^6$,

$\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, OPh, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^4$ oder $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$

substituierte



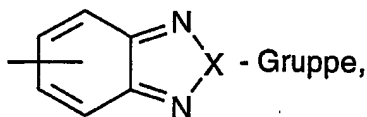
eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein-

oder zweifach durch A, R^3 , OR^4 , NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 ,

CN, Hal, NHCOR^4 , NHSO_2R^4 , COOR^4 , COR^4 ,

$\text{CONHSO}_2\text{R}^6$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, OPh, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^4$ oder

$\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$ substituierte

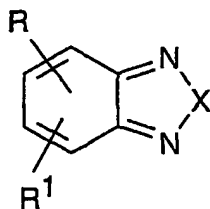


R^3

CN, COOH, COOA, $\text{CONHSO}_2\text{R}^5$ oder 1H-Tetrazol-5-yl,

	R^4, R^4	jeweils unabhängig voneinander H, A oder unsubstituiertes oder einfach durch Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl
5	R^5 R^6	A oder Ar, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR^5 , NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
10	A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^4=CR^4-$ Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können oder Benzyl,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR^4 , NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN, Hal, $NHCOR^4$, $NHSO_2R^4$, $COOR^4$, COR^4 , $CONHSO_2R^6$, $O(CH_2)_nR^3$, OPh , $O(CH_2)_nOR^4$ oder $S(O)_mR^4$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
20	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R^3 ,
25		NH_2 , NHA, NA_2 , CN, NO_2 und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
	D	Carbonyl oder $[C(R^4R^4)]_n$,
	E	CH_2 , S oder O,
30	Hal	F, Cl, Br oder I,
	X	O oder S,
	m	0, 1 oder 2,
	n	1 oder 2 bedeuten,
35		sowie ihre Salze;

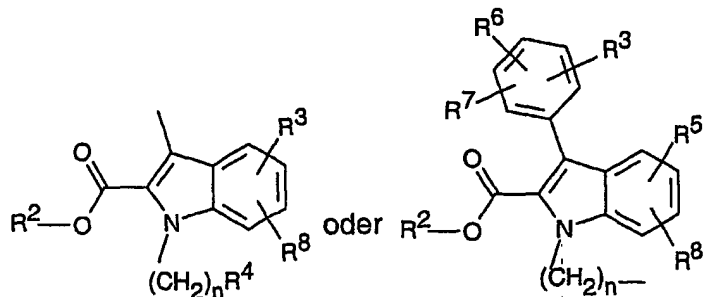
f) die in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen der Formel I



I

worin

R



X

O oder S,

R¹

H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl, SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

R²

H oder A,

R³, R⁵, R⁶,

jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA,

R⁷, R⁸

O-Alkylen-R⁴, A, S-A, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A, NHSO₂R⁴, NASO₂A, NASO₂-R⁴, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, Formyl, NH(CO)NHPhenyl, NHCOOA, NAAcyl, NHR⁴, NHCOOR⁴, NHCOOBenzyl, NHSO₂Benzyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA₂, N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CONH, O(CH₂)ₙCOOR², O(CH₂)ₙOR², CH₂OH oder CH₂OA,

R³ und R⁶

zusammen auch -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -O-CF₂-O- oder -O-CF₂-CF₂-O-,

R⁴

unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R³ und/oder R⁶ substituiertes Phenyl,

A

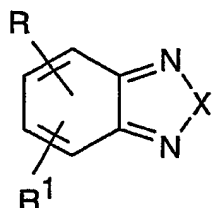
Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 1 oder 2
 bedeuten,
 sowie ihre Salze;

5

g) die in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen der Formel I

10

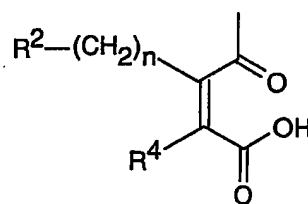
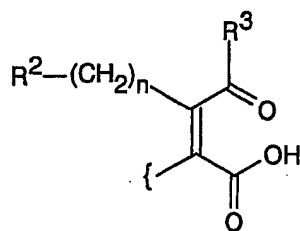


I

worin

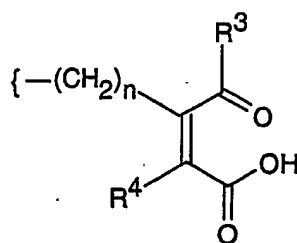
15

R



20

oder



25

X

O oder S,

30

R¹

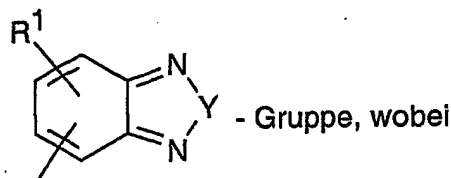
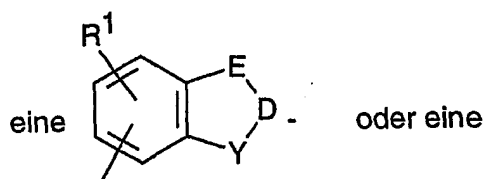
H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl,
 SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

R², R³, R⁴

jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte
 oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA,
 O-Alkylen-R⁵, A, S-A, SOA, SO₂A, SOR⁵, SO₂R⁵, NO₂,
 NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A, NHSO₂R⁵, NASO₂A,

35

$\text{NASO}_2\text{-R}^5$, NH(CO)NH_2 , NH(CO)NHA , Formyl,
 NH(CO)NHR^5 , NHCOOA , NAAcyl , $\text{NHCOOCH}_2\text{R}^5$,
 $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{R}^5$, NHCOO-Alkylen-OA , NH(CO)NA_2 , 1-
 Piperidiny-CO-NH, 1-Pyrrolidiny-CONH,
 $\text{O(CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{OH}$,
 $\text{O(CH}_2)_n\text{OA}$, CH_2OH , CH_2OA , COOH , COOA ,
 CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,

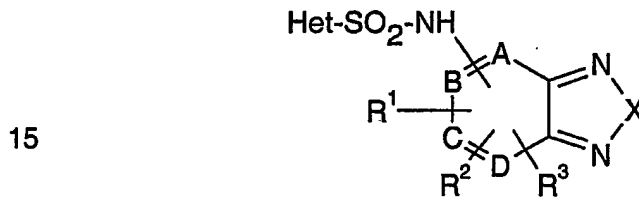


R^2 noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,
 R^5 eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal,
 OH, OA, A, S-A, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyl ,
 NHSO_2A , NASO_2A , NH(CO)NH_2 , NH(CO)NHA , Formyl,
 NHCOOA , NAAcyl , NHCOO-Alkylen-OA , NH(CO)NA_2 ,
 N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CONH,
 $\text{O(CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{OH}$,
 $\text{O(CH}_2)_n\text{OA}$, CH_2OH , CH_2OA , COOH , COOA ,
 CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,
 Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-\text{CR}^6=\text{CR}^6-$ -
 Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
 können,
 D Carbonyl oder $[\text{C(R}^6\text{R}^6)]_m$,
 E CH_2 , S oder O,

- 12 -

Y O oder S,
 R^6 und $R^{6'}$ jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 1 oder 2 und
 m 1 oder 2 bedeutet,
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren
 und die Salze aller Isomeren;

h) die in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen der Formel I

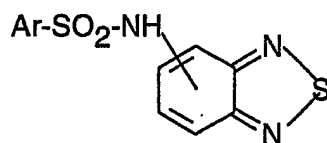


worin
 -A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, in der auch 1 oder 2 CH
 durch N ersetzt sein können,
 Het einen unsubstituierten oder durch -Z- R^6 substituierten
 ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/ oder
 S-Atomen,
 R^1, R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander fehlen, H, Hal, A, CF_3 ,
 NO_2 , NR^4R^5 , CN, $COOR^4$ oder $NHCOR^4$,
 R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H oder A, oder
 zusammen auch $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$,
 R^6 einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach
 durch R^7, R^8 und/oder R^9 substituierten Phenylrest,
 Benzothiadiazol-5-yl- oder Benzoxadiazol-5-yl-Rest,
 R^7, R^8, R^9 jeweils unabhängig voneinander A, O-A, CN, COOH,
 COOA, Hal, Formyl, -CO-A, R^7 und R^8 zusammen auch
 $-O-(CH_2)_m-O-$,

- 13 -

- A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 X O oder S,
 Z -CO-, -CONH-, -CO-(CH₂)_n-, -CH=CH-, -(CH₂)_n-,
 -CONHCO-, -NHCONH-, -NHCOO-, -O-CONH-,
 -CO-O- oder -O-CO-,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1 oder 2 und
 n 1, 2 oder 3 bedeuten,
 sowie ihre Salze;

i) die in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen der Formel I



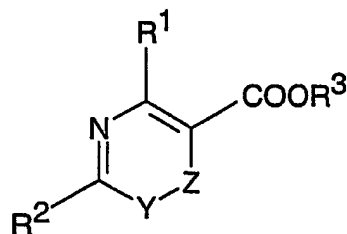
worin

Ar einfach durch NH₂, NHA oder NA₂ substituiertes
 Naphthyl und

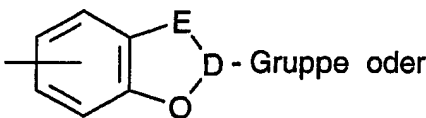
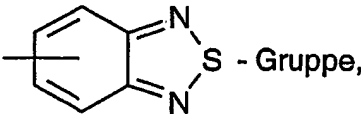
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 bedeuten,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze;

j) die in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen der Formel I



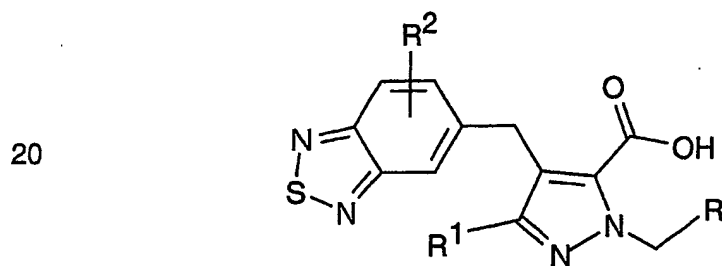
- 14 -

	worin	
	-Y-Z-	-NR ⁴ -CO oder -N=CR ⁵ -,
	R ¹	Ar,
5	R ²	H, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR ³ oder Hal substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ³ , OR ³ oder Hal substituiertes (CH ₂) _m Ph oder (CH ₂) _m -cycloalkyl,
10	R ³ , R ^{3'}	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-6 C- Atomen oder Benzyl,
	R ⁴	CH ₂ Ar,
	R ⁵	OCH ₂ Ar,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ⁶ , R ⁷ oder R ⁸ substituiertes Phenyl oder eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch R ⁶ substituierte
20		
25		eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach durch R ⁶ substituierte
30		
	E	CH ₂ oder O,
	D	Carbonyl oder (CH ₂) _n ,
35	E und D	zusammen auch CH=CR ⁹ ,
	R ⁶ , R ^{6'}	jeweils unabhängig voneinander R ³ , OR ³ oder Hal,

- 15 -

- R^7 R^3 , OR^3 , Hal, NO_2 , NH_2 , NHR^3 , $NR^3R^{3'}$, $NHCOR^3$,
 $COOR^3$, $O(CH_2)_nR^3$ oder $O(CH_2)_nOR^3$,
 R^8 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 ,
 OR^3 , Hal, NO_2 , NH_2 , NHR^6 , $NR^6R^{6'}$, $NHCOR^3$ oder
 $COOR^3$ substituiertes Ph,
 R^9 H, OH, CH_2OH oder $COOR^3$,
Hal F, Cl, Br oder I,
Ph Phenyl,
m 0 oder 1,
n 1 oder 2 bedeuten,
sowie ihre Salze;

- k) die in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen der Formel I



- worin
 R unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 ,
 R^4 oder R^5 substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes
 oder einfach durch R^2 substituiertes 2,1,3-Benzothia-
 diazolyl,
 R^1 A, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 -S-A, -O-A, unsubstituiertes oder einfach durch R^3
 substituiertes Phenyl, -Alkylen-phenyl oder unsub-
 substituiertes oder einfach durch R^3 substituiertes Thienyl,
 R^2 A, F, Cl, Br oder -O-A,
 R^3 , R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander A, -O-A, -S-A,
 -O-alkylen-COOH, -alkylen-COOH oder COOH,

- 16 -

R^3 und R^4 zusammen auch -O-CH₂-O- und

A Alkyl mit 1-7 C-Atomen,

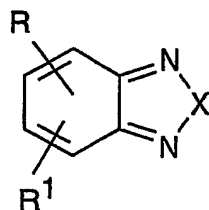
bedeutet,

sowie ihre Salze;

5

l) die in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen der Formel I

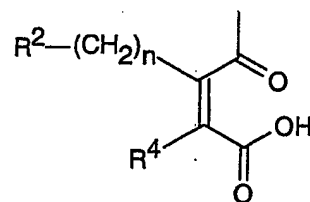
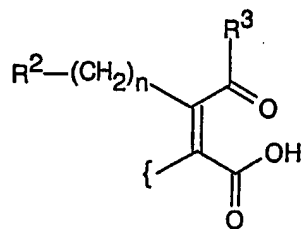
10



worin

15

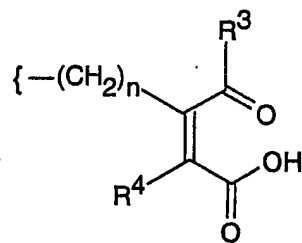
R



20

25

oder



X O oder S,

30

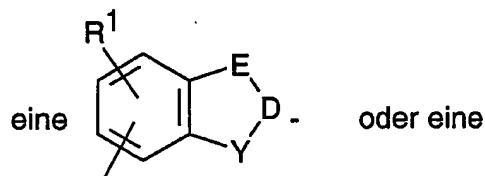
R^1 H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl,
SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

R^2, R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte
oder ein- oder mehrfach durch R^7 substituierte Phenyl-
gruppe, wobei R^2 noch zusätzlich A oder Cycloalkyl
bedeutet,

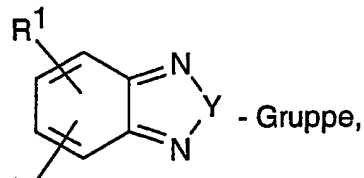
35

- 17 -

5



10



15

R⁵

20

25

A

30

D

E

Y

R⁶ und R^{6'}

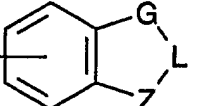
35

R⁷

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R²,
 R³ oder R⁴ einen unsubstituierten oder ein- oder
 mehrfach durch R⁷ substituierten Rest R⁸ bedeutet,
 eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal,
 OH, OA, A, S-A, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl,
 NHSO₂A, NASO₂A, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, Formyl,
 NHCOOA, NAAcyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA₂,
 N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CONH,
 O(CH₂)_nCOOA, O(CH₂)_nCOOH, O(CH₂)_nOH,
 O(CH₂)_nOA, CH₂OH, CH₂OA, COOH, COOA,
 CH₂COOH oder CH₂COOA substituierte Phenylgruppe,
 Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁶=CR^{6'}-
 Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
 können,
 Carbonyl oder [C(R⁶R^{6'})]_m,
 CH₂, S oder O,
 O oder S,
 jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
 Hal, OH, OA, O-Alkylen-R⁵, A, S-A, S-OA, SO₂A, S-
 OR⁵, SO₂R⁵, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A,

- 18 -

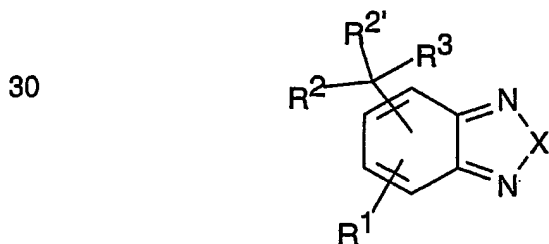
5
 NHSO_2R^5 , NASO_2A , $\text{NASO}_2\text{-R}^5$, NH(CO)NH_2 ,
 NH(CO)NHA , Formyl, NH(CO)NHR^5 , NHCOOA ,
 NAAcyl , $\text{NHCOOCH}_2\text{R}^5$, $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{R}^5$, NHCOO-
 Alkylen-OA, NH(CO)NA_2 , 1-Piperidiny-CO-NH, 1-
 Pyrrolidiny-CONH, $\text{O(CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{COOH}$,
 $\text{O(CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{OA}$, CH_2OH , CH_2OA , COOH ,
 COOA , CH_2COOH oder CH_2COOA ,
 R^8 5-7 gliedriger Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-
 10 Atomen oder

15
 eine  - Gruppe,

20
 G, Z jeweils unabhängig voneinander $-\text{CH=}$, N, O oder S,
 L $-\text{CH=}$, $-\text{CH=CH-}$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 0, 1 oder 2 und
 m 1 oder 2 bedeutet,
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren
 und die Salze aller Isomeren;

25

m) die in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen der Formel I



35

worin

	X	O oder S,
	R ¹	H, Hal, OH, OA, A, NO ₂ , NH ₂ , NHA, NAA', NHCOR ⁴ , NHCOR ⁶ , NHSO ₂ R ⁴ , NHSO ₂ R ⁶ , S(O) _m R ⁶ , SO ₃ H, SO ₂ NR ⁴ R ^{4'} oder Formyl,
5	R ² , R ^{2'}	jeweils unabhängig voneinander A, (CH ₂) _n Ar, (CH ₂) _n Het, CH ₂ COAr, CH ₂ COHet oder OAr,
	R ^{2'}	zusätzlich auch H,
	R ³	COOR ⁴ , CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO ₂ R ⁵ ,
10	R ⁴ , R ^{4'}	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	R ⁵	A oder Ar,
	R ⁶	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
15	R ⁷ , R ^{7'}	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C- Atomen,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C- Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR ⁷ =CR ^{7'} -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
20		
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁴ , NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ , CN, Hal, NHCOR ⁴ , NHCOR ⁶ , NHSO ₂ R ⁴ , NHSO ₂ R ⁶ , COOR ⁴ , OPh, CONH ₂ , CONHA, CONAA', COR ⁴ , CONHSO ₂ R ⁴ , CONHSO ₂ R ⁶ , O(CH ₂) _n COOR ⁴ , O(CH ₂) _n OR ⁴ , SO ₃ H, SO ₂ NR ⁴ R ^{4'} , S(O) _m R ⁶ oder S(O) _m R ⁴ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
25		
	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R ³ , NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ und/oder =O substituiert sein kann,
30		
35		

- 20 -

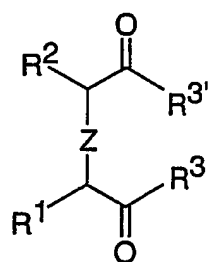
Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

m 0, 1 oder 2 und

n 1 oder 2 bedeuten,

wobei, sofern R^2 CH_2COAr und R^2 H ist, R^3 nicht COOA bedeutet,
sowie deren Salze;

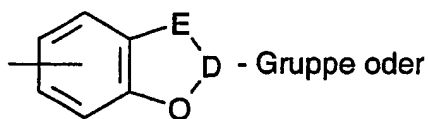
n) die in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen der Formel I



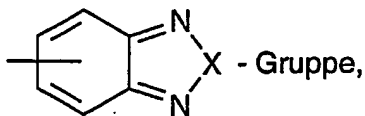
worin

Z eine Einfach- oder eine Doppelbindung,

R^1 eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch R^7
substituierte



eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach
durch R^7 substituierte



R^2 A, $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_m$, $\text{Cycloalkyl}-(\text{CH}_2)_m$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m$ oder
 $R^1-(\text{CH}_2)_m$,

	$R^3, R^{3'}$	jeweils unabhängig voneinander OR^4 , $NHSO_2R^5$, NH_2 , NHA oder NAA' ,
	R^3 und $R^{3'}$	zusammen auch -O-, dabei ein cyclisches Anhydrid bildend,
5	$R^4, R^{4'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	R^5	A oder Ar,
	R^6	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, NH_2 , NHA, NAA' , NO_2 , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
10	R^7	A, $COOR^4$, CN, 1H-Tetrazol-5-yl, $CONHSO_2R^5$, Hal, OR^4 , NO_2 , NH_2 , NHA, NAA' , $NHCOR^4$, $NHCOR^6$, $NHSO_2R^4$, $NHSO_2R^6$, $S(O)_kR^4$, $S(O)_kR^6$, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Formyl,
15	$R^8, R^{8'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C Atomen,
	E	CH_2 oder O,
	D	Carbonyl oder $(CR^4R^{4'})_n$,
20	E und D	zusammen auch $CR^4=R^{4'}$,
	X	S oder O,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^8=CR^{8'}$ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
25	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR^4 , NH_2 , NHA, NAA' , NO_2 , CN, Hal, $NHCOR^4$, $NHCOR^6$, 30 $NHSO_2R^4$, $NHSO_2R^6$, $COOR^4$, OPh, $CONH_2$, CONHA, $CONAA'$, COR^4 , $CONHSO_2R^4$, $CONHSO_2R^6$, $O(CH_2)_nCOOR^4$, $O(CH_2)_nOR^4$, $SO_2NR^4R^{4'}$, $S(O)_kR^6$ oder $S(O)_kR^4$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
35	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert

- 22 -

oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, COOR⁴, CN, 1H-Tetrazol-5-yl, CONHSO₂R⁵, NH₂, NHA, NAA', NO₂ und/oder =O substituiert sein kann,

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

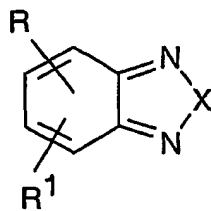
k 0, 1 oder 2

m 0, 1 oder 2 und

n 1 oder 2 bedeuten,

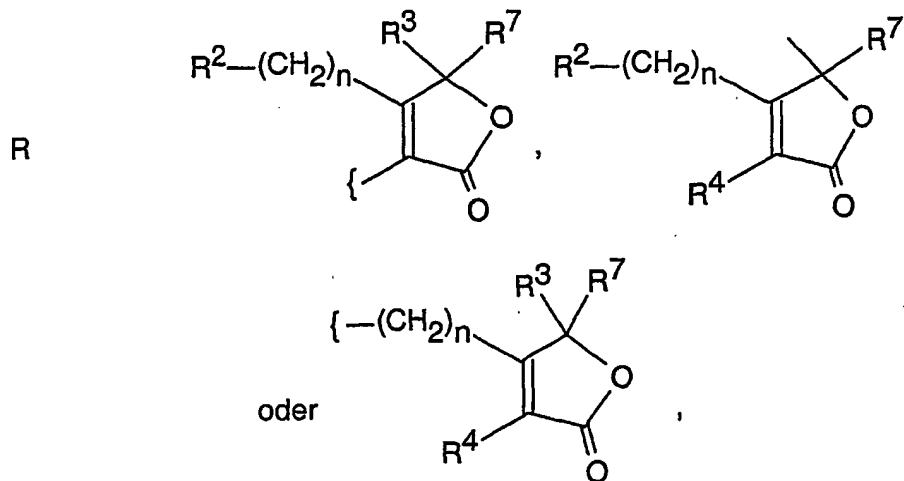
sowie die (Z)- und (E)-Isomeren und die Salze aller Isomeren;

o) die in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen der Formel I



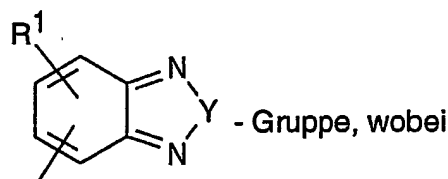
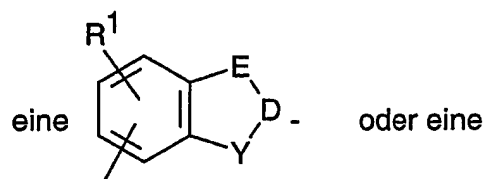
I

worin



X, Y jeweils unabhängig voneinander O oder S,
 R¹ H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl,
 SO₂NH₂, SO₂-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

R^2, R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA, O-Alkylen- R^5 , A, S-A, S-OA, SO_2A , S-OR 5 , SO_2R^5 , NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyl, $NHSO_2A$, $NHSO_2R^5$, $NASO_2A$, $NASO_2R^5$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHA$, Formyl, $NH(CO)NHR^5$, $NHCOOA$, $NAAcyl$, $NHCOOCH_2R^5$, $NHSO_2CH_2R^5$, $NHCOO$ -Alkylen-OA, $NH(CO)NA_2$, 1-Piperidiny-CO-NH, 1-Pyrrolidiny-CO-NH, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, CH_2OH , CH_2OA , $COOH$, $COOA$, CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,

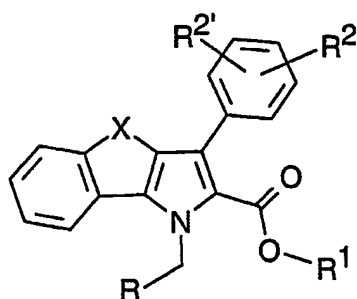


R^2 noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,
 R^5 eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA, A, S-A, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyl, $NHSO_2A$, $NASO_2A$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHA$, Formyl, $NHCOOA$, $NAAcyl$, $NHCOO$ -Alkylen-OA, $NH(CO)NA_2$, N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CO-NH, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, CH_2OH , CH_2OA , $COOH$, $COOA$, CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^6=CR^6-$

- 24 -

- Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- D Carbonyl oder $[C(R^6R^6')]_m$,
- E CH_2 , S oder O,
- 5 R^6 und R^6' jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
- R^7 $-O-C(=Y)-NH-R^8$,
- R^8 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R^9 substituiertes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-2 C-Atome durch O und/oder S ersetzt sein können und/oder durch $=O$ substituiert sein können, oder
- 10 Cycloalkyl, worin 1-2 C-Atome durch N, O und/oder S ersetzt sein können,
- 15 R^9 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Naphthyl, $A-O-C(=O)-$ oder Hal,
- Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
- 20 n 0, 1 oder 2 und
- m 1 oder 2 bedeutet,
- sowie deren Salze;
- 25 p) die in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen der Formel I

30



35

worin

X N-R³, O oder S,

- 25 -

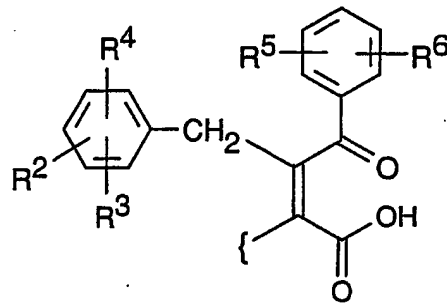
- 5 R unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R²
 und/oder R^{2'} substituiertes 2,1,3-Benzothiadiazol-4-
 oder 5-yl oder 2,1-Benzoisothiazol-5- oder 6-yl,
 oder
 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R²
 und/oder R^{2'} substituiertes Phenyl,
- 10 R¹ H oder A,
 R², R^{2'} jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal,
 OCF₃, OCHF₂, -O-CO-A, -O-alkylen-COOR¹,
 -O-alkylen-CH₂-OR¹,
 oder
 unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach
 15 durch R⁴ und/oder R^{4'} substituiertes OCH₂-Phenyl oder
 -O-CO-Phenyl,
- R² und R^{2'} zusammen auch -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- oder
 -OCH₂CH₂-,
- 20 R³ H, A, alkylen-O-A, -CO-OA oder
 unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach
 durch R⁴ und/oder R^{4'} substituiertes alkylen-Phenyl,
- R⁴, R^{4'} jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal,
 COOR¹ oder CH₂OR¹,
- 25 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 bedeuten,
 sowie ihre Salze;
- 30 q) die in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen der Formel I

35

- 26 -



worin



X	O oder S,
R¹	H, Hal, OA or A,
R², R³, R⁵, R⁶	jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA oder R⁴,
R⁴	-O-(CH₂) _n -Cy,
Cy	Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen,
A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁵=CR⁵'-Gruppen und /oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
R⁵ und R⁵'	jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
Hal	Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
n	0, 1 oder 2

bedeutet,

oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren und die Salze aller Isomeren,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

5 Die Verwendung anderer Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Tumorbehandlung ist z.B. in der WO 99/06397, WO 98/57933 oder WO 96/06095 beschrieben.

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verwendungen von Arzneimitteln in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die bessere Eigenschaften besitzen als bekannte, für die gleichen Zwecke verwendbare Arzneimittel.

15 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die oben beschriebenen Verbindungen der Formeln I zur Behandlung von Krebserkrankungen geeignet sind.

20 Die oben beschriebenen Verbindungen der Formeln I und ihre Salze zeigen bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Die Verbindungen zeigen u.a. eine hohe Affinität zu den Endothelin-Subrezeptoren ET_A und ET_B. Diese Wirkungen können nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden, wie z.B. beschrieben von
25 P.D. Stein et al., J. Med. Chem. 37, 1994, 329-331 und E. Ohlstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 1994, 8052-8056.

30 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

35 Unter neoplastischen Zellen werden Krebszellen verstanden.

Endothelin spielt eine Rolle bei folgenden Krebsarten:

Prostatakrebs:

5 Prostatakrebszellen sekretieren Endothelin 1, Patienten mit metastasierendem Prostatakrebs haben höhere ET-1 Plasmalevel, ET 1 stimuliert Proliferation von verschiedenen Prostatakrebs-Zelllinien, ET-1 stimuliert Osteoblasten, (Nelson JB et al. Nature Medicine 1/9 944-949, 1995)

10 ET-1 stimuliert Knochenbildung in einem Osteoblastentumor-Model, ET-1 beeinflusst die Metastasenbildung von Prostatakrebs. (Nelson JB et al., Urology 53/5, 1064-1069, 1999)

Atrasentan (Abbott, Endothelin A Rezeptor-Antagonist) inhibiert das Wachstum von verschiedenen Prostatakrebs-Zelllinien *in vitro* (Nelson JB 15 et al. Cancer Research 56, 663-668, 1996)

Ovarialkarzinom:

Expression von Endothelin 1 und Endothelin-A-Rezeptor (ETAR) in Ovarialkarzinomen, ET-1 stimuliert Proliferation von primären 20 Ovarialkarzinomzellen, BQ123 (selektiver Endothelin A-Rezeptor-Antagonist) inhibiert die Proliferation der Tumorzellen. (Bagnato A et al. Cancer Res 59, 720-727, 1999).

Expression von ET1 and ETAR in Ovarialkarzinomen (Salani D et al. 25 American Journal of Pathology 157/5, 1537-1547, 2000)
ET-1 schützt Ovarialkarzinomzellen vor Apoptose. Dies kann durch BQ123 (selektiver Endothelin A-Rezeptor-Antagonist) aufgehoben werden. (Del Bufalo D. et al., Molecular Pharmacology 61/3, 524532, 2002)

30 **Darmkrebs:**

Überexpression von ETAR in Darmtumoren (Ali H et al., Journal of Cardiovascular Pharmacology 36 S1 S69-S71, 2000)
ET-1 stimuliert die Proliferation von Darmkrebs-Zelllinien. Dies kann durch BQ123 und BQ610 (selektive Endothelin A-Rezeptor-Antagonisten) 35 inhibiert werden. (Ali H et al. Gut 47, 685-688, 2000)

ET-1 ist in Tumoren von Darmkrebs-Patienten überexprimiert. BQ123 (selektiver Endothelin A-Rezeptor-Antagonist) inhibiert Metastasenbildung in einem Ratten-Metastasenmodell (Asham E et al. British Journal of Cancer 81/11, 1759-1763, 2001)

5

Zervixkarzinoma:

HPV positive Zervixkarzinome exprimieren ET-1 und überexprimieren Endothelin A-Rezeptor. ET-1 stimuliert Proliferation der Tumorzellen. Dies kann durch BQ123 inhibiert werden. (Venuti A et al., FASEB 14/14, 2279-2283, 2000)

10

Melanoma:

In Melanomen spielt eher der Endothelin B-Rezeptor eine Rolle:

15

Melanomazellen überexprimieren Endothelin B Rezeptor.

Bosetan ein Endothelin A- und Endothelin B –Rezeptor Antagonist inhibiert die Proliferation von Melanoma-Zellen in vitro (AACR Abstract No. 358, 2002).

Pankreas:

20

Ro 61-612/001 ein Endothelin A- und Endothelin B –Rezeptor Antagonist inhibiert die Proliferation von Pancreas-Tumor-Zellen (ASPC-1) *in vivo* (AACR Abstract No. 3365, 2000, kein Paper publiziert bisher)

25

***In vivo*-Versuch:**

Testung der Substanz in einer Ovarialkarzinom-Zelllinie analog zu AACR-Abstract No. 2075, 2000: Rosano L et al., Inhibition of tumor growth and angiogenesis by ABT 627 an endothelin receptor A antagonist in ovarian carcinoma xenografts.

30

Die Wirkung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Krebs kann auch nach der von Shichiri et al. in J. Clin. Invest. 87, 1867 (1991) beschriebenen Methode bestimmt werden.

35

Die Erfindung betrifft vorzugsweise die Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

- 5 i) die in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen
- a) 5-Brom-2-ethyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- b) 2,5-Dichlor-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- c) 5-Brom-2-propyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- 10 d) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalinsulfonamid;
- e) 5-Dimethylamino-N-[6-methyl-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- 15 f) 5-Dimethylamino-N-[4-brom-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- g) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-naphthalinsulfonamid;
- 20 h) 5-Dimethylamino-N-([1,2,5]-oxadiazole-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-naphthalinsulfonamid;
- i) 5-Dimethylamino-N-(1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- j) 5-Dimethylamino-N-(6-Brom-7-methyl-1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- 25 k) 2-Phenyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- ii) die in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen
- 30 a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-essigsäure;
- b) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5
- d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-essigsäure;
- e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;
- f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-propylindol-7-yloxy)-essigsäure;
- g) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1-methyl-2-propylbenzimidazol-4-yloxy)-essigsäure;
- 10
- iii) die in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen
- a) 1,2-Dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 15
- b) 2-(2-Methoxybenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]-pyridin-3-carbonsäure;
- c) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 20
- d) 2-(2-Methoxy-phenoxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]-pyridin-3-carbonsäure;
- e) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-3-(1H-tetrazol-5-yl)-benzofuro[3,2-b]pyridin;
- 25
- f) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- g) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-trifluor-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- h) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 30
- i) 1,2-Dihydro-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-methyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 35
- iv) die in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen

- 5
- a) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- b) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- c) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- d) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- 10 e) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- f) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 15 g) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- h) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(6-chlor-3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 20 i) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- j) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 25 v) die in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(2,3-dihydro-4,6-dimethyl-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 30 b) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-chlorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5
- e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methyl-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2H-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on-3-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 10
- vi) die in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen
- a) 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- b) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;
- 15
- c) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- 20
- f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-5,6-dimethoxy-indol-2-carbonsäure;
- vii) die in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen
- 25
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 30
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;
- 35
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-oxo-2-butensäure;

5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

5

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-3-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 35 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxy-
benzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxy-
benzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

5

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-
methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

viii) die in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen

10

a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-methyl-1,3-
benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

b) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-acetyl-1,3-
benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

15

c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-cyan-1,3-
benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

20

d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-2-(6-methyl-1,3-
benzodioxol-5-yl-methylcarbonyl)-thiophen;

ix) die in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen

25

a) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-isopropylamino-1-
naphthalinsulfonamid;

b) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-propylamino-1-
naphthalinsulfonamid;

30

c) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-methylamino-1-
naphthalinsulfonamid;

d) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-ethylamino-1-
naphthalinsulfonamid;

35

e) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-butylamino-1-
naphthalinsulfonamid;

- x) die in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
 - 5 b) 4-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-cyclopropyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
 - c) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
 - 10 d) 4-(2-Phenyl-4-methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
 - e) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
 - 15 f) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- xi) die in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-benzyl-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - 20 b) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - c) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-chlor-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - 25 d) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - e) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - 30 f) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - g) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-(2-thienyl)-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - 35 h) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-cyclohexyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;

- i) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-propoxy-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- xii) die in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen
- 5 a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(5-methoxy-thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 10 c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(furan-2-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- 15 e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- 20 f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(thien-3-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- xiii) die in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 25 b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-essigsäure;
- c) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-essigsäure;
- 30 d) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- e) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-carboxybenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 f) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxybenzyl)-essigsäure;

- g) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butansäure;
- 5 xiv) die in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-bernsteinsäure;
- b) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure;
- c) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure-N,N-dibutyl-
- 10 monoamid;
- d) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäureanhydrid;
- e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-phenyl-maleinsäureanhydrid;
- 15 xv) die in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen
- [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-essigsäureethylester;
- 20 [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-essigsäureethylester;
- N-1-Naphthylethyl-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl]-
- 25 carbaminsäureester;
- 2-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-3-methyl-buttersäureethylester;
- 30 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

5

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;

20

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonylbenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

sowie die offenkettigen Tautomeren;

- 25 xvi) die in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen
- a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 30 b) 3-(2-Methoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- c) 3-(2,5-Dimethoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 35 d) 3-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;

- 5
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- g) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 10 h) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- i) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 15

xvii) die in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen

- 20 a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 25 c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-cyclopentyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- f) 3-(7-Methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

5

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

- 10 a) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalin-sulfonamid;
b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;

15

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

20

Zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, sowie zur Behandlung von Tumorerkrankung ist die Verwendung solcher Endothelin-Rezeptor-Antagonisten besonders bevorzugt, die eine hohe Affinität zum ET_A-Rezeptor aufweisen.

25

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von

30 Krebserkrankungen.

35

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der genannten Verbindungen, wobei die Krebserkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe Prostatakrebs, Ovarialkarzinom, Darmkrebs, Zervixkarzinoma, Melanoma, Pankreaskrebs.

5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung neoplastischer Schädigungen.

10 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung präcancerogener Schädigungen.

15 Unter präcancerogenen Schädigungen versteht man z.B. gutartige Wucherungen im Darm, die zu Darmkrebs führen können.

20 Unter präcancerogenen Schädigungen werden insbesondere die in US 5,948,911 in Spalte 4, Zeilen 49-60 genannten Läsionen verstanden.

Unregelmäßigkeiten der Apoptose (Zelltod) spielen eine Rolle bei der Bildung präcancerogener Schädigungen.

25 Auch ist bekannt, daß die Regulierung von Apoptose bei Krankheiten eine wichtige Rolle spielt, die im Zusammenhang mit einem abnormalen Zellwachstum stehen, wie z.B. gutartige Prostatahyperplasie, neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Parkinson, Autoimmunkrankheiten einschließlich Multiple Sklerose und rheumatoide Arthritis oder Infektionskrankheiten wie AIDS.

30

Die Verbindungen der Formeln I, modulieren Apoptose und finden Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

35 Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung der beschriebenen Verbindungen der Formeln I und der oben beschriebenen bevorzugten

Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Regulierung von Apoptose in menschlichen Zellen.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem
10 Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

15 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen
20 Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen,
25 Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Crèmes
30 oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmo-
35 tischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder

mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine. Sie könne ferner als Nasensprays verabreicht werden.

5 Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für
10 jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der
15 jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20

25

30

35

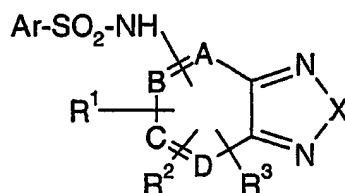
Patentansprüche

1. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

5

a) den in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen der Formel I

10



15

worin

-A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, worin 1 oder 2 CH durch N ersetzt ist (sind),

20

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch H, Hal, A, Alkenyl mit bis zu 6 C-Atomen, Ph, OPh, NO₂, NR⁴R⁵, NHCOR⁴, CF₃, OCF₃, CN, OR⁴, COOR⁴, (CH₂)_nCOOR⁴, (CH₂)_n NR⁴R⁵, -N=C=O oder NHCONR⁴R⁵ substituiertes Ph oder Naphthyl,

25

R¹, R², R³ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, CF₃, NO₂, NR⁴R⁵, CN, COOR⁴, NHCOR⁴,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H oder A, zusammen auch -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-,

30

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Ph Phenyl,

X O oder S,

Hal F, Cl, Br oder I,

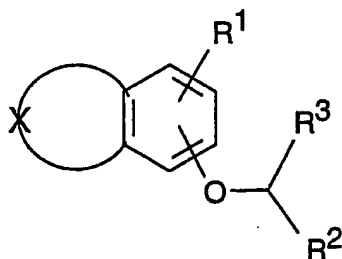
n 1, 2 oder 3 bedeuten,

35

sowie ihre Salze;

b) den in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen der Formel I

5



I

10

worin

15

X

eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1-2 O- und/oder 1-2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch A, R⁸ und/oder NR⁴R^{4'} auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein kann,

20

25

A

Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁴=CR^{4'}-Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

30

R¹

H oder A,

R²

COOR⁴, CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO₂R⁸,

R³

Ar,

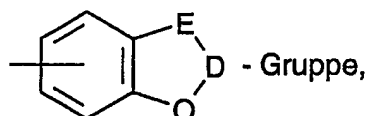
35

R⁴, R^{4'}

jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Benzyl,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^5 ,
 R^6 oder R^7 substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder
 eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder
 zweifach durch R^5 oder R^6 substituierte

5



10

R^5, R^6, R^7 jeweils unabhängig voneinander R^4 , OR^4 , Hal, CF_3 ,
 OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , NO_2 , NR^4R^4 , $NHCOR^4$, CN ,
 $NHSO_2R^4$, $COOR^4$, COR^4 , $CONHSO_2R^8$, $O(CH_2)_nR^2$,
 OPh , $O(CH_2)_nOR^4$ oder $S(O)_mR^4$,

15

R^8 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,
 OR^1 , NR^4R^4 oder Hal substituiertes Phenyl oder
 Naphthyl,

E CH_2 oder O,

20

D Carbonyl oder $[C(R^4R^4)]_n$,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

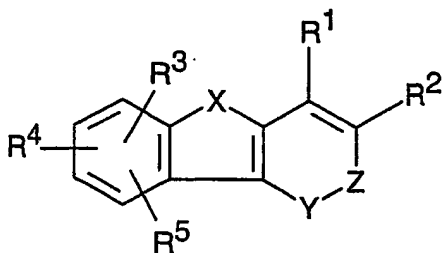
n 1 oder 2 bedeuten,

25

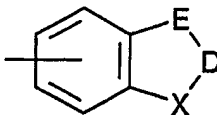
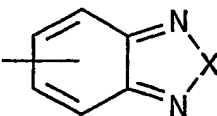
sowie ihre Salze;

c) den in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen der Formel I

30



35

	worin	
	-Y-Z-	-NR ⁷ -CO-, -N=C(OR ⁷)- oder -N=CR ⁸ -,
	R ¹	Ar,
	R ²	COOR ⁶ , CN, 1H-tetrazol-5-yl oder CONHSO ₂ Ar,
5	R ³ , R ⁴ , R ⁵	jeweils unabhängig voneinander R ⁶ , OR ⁶ , S(O) _m R ⁶ , Hal, NO ₂ , NR ⁶ R ^{6'} , NHCOR ⁶ , NHSO ₂ R ⁶ , OCOR ⁶ , COOR ⁶ oder CN,
10	R ⁶ , R ^{6'}	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,
	R ⁷	(CH ₂) _n Ar,
	R ⁸	Ar oder OAr,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ⁹ , R ¹⁰ oder R ¹¹ substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl oder eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R ⁹ oder R ¹⁰ substituierte
20		 - Gruppe oder
25		eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch R ⁹ oder R ¹⁰ substituierte
30		 - Gruppe,
35	R ⁹ , R ¹⁰ , R ¹¹	jeweils unabhängig voneinander R ⁶ , OR ⁶ , Hal, CF ₃ , OCF ₃ , OCHF ₂ , OCH ₂ F, NO ₂ , NR ⁶ R ^{6'} , NHCOR ⁶ , CN, NHSO ₂ R ⁶ , COOR ⁶ , COR ⁶ , CONHSO ₂ Ar, O(CH ₂) _n R ² , O(CH ₂) _n OR ⁶ oder S(O) _m R ⁶ ,
	E	CH ₂ , S oder O,

D Carbonyl oder $[C(R^6R^6)]_n$,

Hal F, Cl, Br oder I,

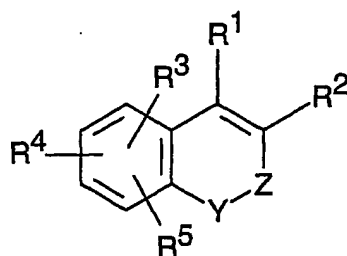
X O oder S,

m 0, 1 oder 2,

n 1 oder 2 bedeuten,

sowie ihre Salze;

d) den in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

-Y-Z- $-NR^7-CO-$, $-N=C(OR^7)-$ oder $-N=CR^8-$,

R^1 Ar,

R^2 $COOR^6$, $(CH_2)_nCOOR^6$, CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder $CONHSO_2Ar$,

R^3 , R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , $S(O)_mR^6$, Hal, NO_2 , NR^6R^6 , $NHCOR^6$, $NHSO_2R^6$, $OCOR^6$, COR^6 , $COOR^6$ oder CN, wobei R^3 und R^4 zusammen auch eine $O(CH_2)_nO$ -Gruppe darstellen können,

R^6 , R^6 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,

R^7 $(CH_2)_nAr$,

R^8 Ar oder OAr,

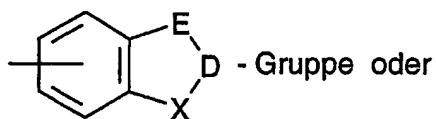
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^9 , R^{10} oder R^{11} substituiertes Phenyl oder

unsubstituiertes Naphthyl oder

- 56 -

eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R^9 oder R^{10} substituierte

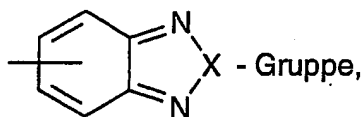
5



10

eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch R^9 oder R^{10} substituierte

15



20

R^9, R^{10}, R^{11} jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , Hal, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , NO_2 , NR^6R^6 , $NHCOR^6$, CN , $NHSO_2R^6$, $COOR^6$, COR^6 , $CONHSO_2Ar$, $O(CH_2)_nR^2$, $O(CH_2)_nOR^6$ oder $S(O)_mR^6$,

E CH_2 , S oder O,

D Carbonyl oder $[C(R^6R^6)]_n$,

X O oder S,

Hal F, Cl, Br oder I,

25

m 0, 1 oder 2,

n 1, 2 oder 3 bedeuten,

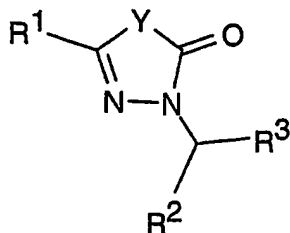
sowie ihre Salze;

30

e) den in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen der Formel I

35

- 57 -



5

worin

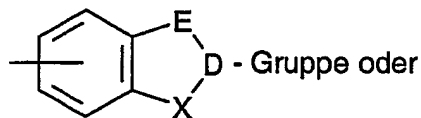
Y $-C(R^4R^{4'})-C(R^4R^{4'})-$, $-CR^4=CR^{4'}-$ oder $-C(R^4R^{4'})-S-$,R¹ Het, Ar, R³ oder R⁴,

10

R² Ar oder

eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder
zweifach durch A, R³, OR⁴, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN,
Hal, NHCOR⁴, NHSO₂R⁴, COOR⁴, COR⁴, CONHSO₂R⁶,
O(CH₂)_nR³, OPh, O(CH₂)_nOR⁴ oder S(O)_mR⁴
substituierte

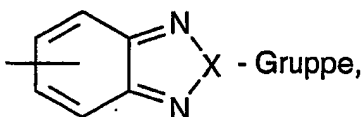
15



20

eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein-
oder zweifach durch A, R³, OR⁴, NH₂, NHA, NA₂, NO₂,
CN, Hal, NHCOR⁴, NHSO₂R⁴, COOR⁴, COR⁴,
CONHSO₂R⁶, O(CH₂)_nR³, OPh, O(CH₂)_nOR⁴ oder
S(O)_mR⁴ substituierte

25

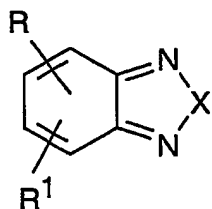


30

R³ CN, COOH, COOA, CONHSO₂R⁵ oder 1H-Tetrazol-5-yl,
R⁴, R^{4'} jeweils unabhängig voneinander H, A oder

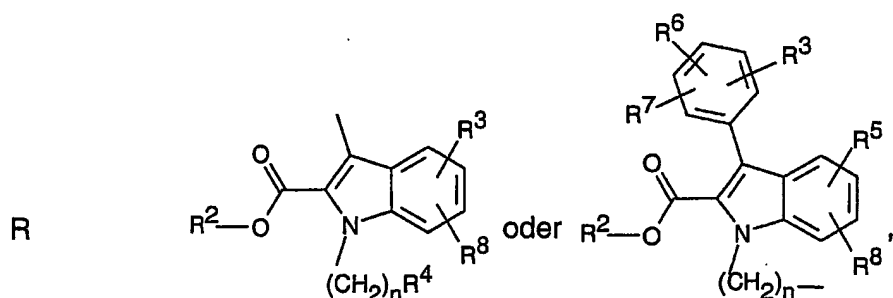
35

		unsubstituiertes oder einfach durch Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl
	R ⁵	A oder Ar,
5	R ⁶	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁵ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , NO ₂ , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
10	A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR ⁴ =CR ⁴ -Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können oder Benzyl,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁴ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOR ⁴ , NHSO ₂ R ⁴ , COOR ⁴ , COR ⁴ , CONHSO ₂ R ⁶ , O(CH ₂) _n R ³ , OPh, O(CH ₂) _n OR ⁴ oder S(O) _m R ⁴ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
20	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R ³ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , CN, NO ₂ und/oder Carbonylsauerstoff
25		substituiert sein kann,
	D	Carbonyl oder [C(R ⁴ R ^{4'})] _n ,
	E	CH ₂ , S oder O,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
30	X	O oder S,
	m	0, 1 oder 2,
	n	1 oder 2 bedeuten,
		sowie ihre Salze;
35		f) den in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen der Formel I.



I

worin



15

X O oder S,

R¹ H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl,
SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

20

R² H oder A,

R³, R⁵, R⁶, jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA,
R⁷, R⁸ O-Alkylen-R⁴, A, S-A, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl,
NHCO₂A, NHCO₂R⁴, NASO₂A, NASO₂-R⁴, NH(CO)NH₂,
NH(CO)NHA, Formyl, NH(CO)NHPhenyl, NHCOOA,
NAAcyl, NHR⁴, NHCOOR⁴, NHCOOBenzyl,
NHCOOBenzyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA₂,
N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CO-NH,
O(CH₂)ₙCOOR², O(CH₂)ₙOR², CH₂OH oder CH₂OA,

25

30

R³ und R⁶ zusammen auch -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-,
-O-CH₂-CH₂-, -O-CF₂-O- oder -O-CF₂-CF₂-O-,

R⁴ unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R³
und/oder R⁶ substituiertes Phenyl,

35

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

n 1 oder 2

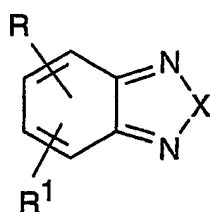
bedeuten,

sowie ihre Salze;

5

g) den in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen der Formel I

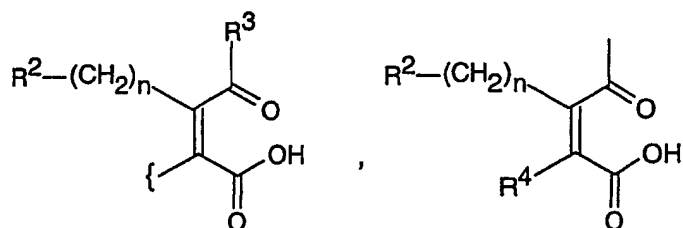
10



worin

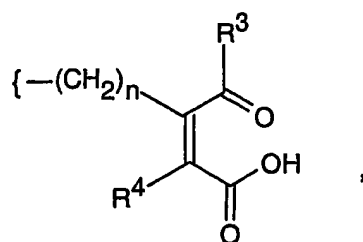
15

R



20

oder



25

X

O oder S,

R¹

H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl,
SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

30

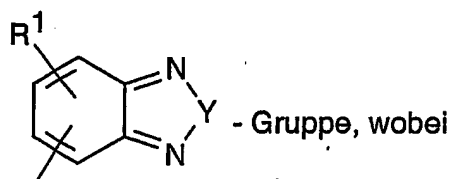
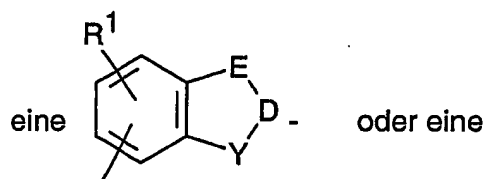
R², R³, R⁴

jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte
oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA,
O-Alkylen-R⁵, A, S-A, SOA, SO₂A, SOR⁵, SO₂R⁵, NO₂,
NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A, NHSO₂R⁵, NASO₂A,
NASO₂-R⁵, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, Formyl,

35

- 61 -

$\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^5$, NHCOOA , NAAcyl , $\text{NHCOOCH}_2\text{R}^5$,
 $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2\text{R}^5$, NHCOO-Älkyl-Än-OÄ , $\text{NH}(\text{CO})\text{NÄ}_2$, 1-
 Piperidinyl-CO-NH, 1-Pyrrolidinyl-CONH,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, CH_2OH , CH_2OA , COOH , COOA ,
 CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,

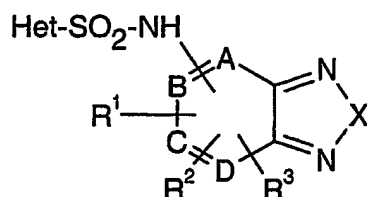


R^2 noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,
 R^5 eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal,
 OH, OA, A, S-A, NO_2 , NH_2 , NHA, NÄ_2 , NHAcyl,
 $\text{NH}\text{SO}_2\text{Ä}$, $\text{NASO}_2\text{Ä}$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NHA}$, Formyl,
 NHCOOA , NAAcyl , NHCOO-Älkyl-Än-OÄ , $\text{NH}(\text{CO})\text{NÄ}_2$,
 N-Piperidinyl-CO-NH, N-Pyrrolidinyl-CONH,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, CH_2OH , CH_2OA , COOH , COOA ,
 CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,
 A Älkyl mit 1-6 C-Ätomen, worin eine oder zwei CH_2 -
 Gruppen durch O- oder S-Ätome oder durch $-\text{CR}^6=\text{CR}^{6'}$ -
 Gruppen und/oder 1-7 H-Ätome durch F ersetzt sein
 können,
 D Carbonyl oder $[\text{C}(\text{R}^6\text{R}^{6'})]_m$,
 E CH_2 , S oder O,
 Y O oder S,

- 62 -

R^6 und R^6 jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 1 oder 2 und
 m 1 oder 2 bedeutet,
 5 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren
 und die Salze aller Isomeren;

h) den in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

-A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, in der auch 1 oder 2 CH durch N ersetzt sein können,

20 Het einen unsubstituierten oder durch -Z- R^6 substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/ oder S-Atomen,

25 R^1, R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander fehlen, H, Hal, A, CF_3 , NO_2 , NR^4R^5 , CN, $COOR^4$ oder $NHCOR^4$,

R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H oder A, oder zusammen auch $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$,

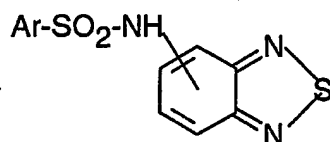
30 R^6 einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^7, R^8 und/oder R^9 substituierten Phenylrest, Benzothiadiazol-5-yl- oder Benzoxadiazol-5-yl-Rest,

R^7, R^8, R^9 jeweils unabhängig voneinander A, O-A, CN, COOH, COOA, Hal, Formyl, -CO-A, R^7 und R^8 zusammen auch $-O-(CH_2)_m-O-$,

35 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

X O oder S,
 Z -CO-, -CONH-, -CO-(CH₂)_n-, -CH=CH-, -(CH₂)_n-,
 -CONHCO-, -NHCONH-, -NHCOO-, -O-CONH-,
 -CO-O- oder -O-CO-,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1 oder 2 und
 n 1, 2 oder 3 bedeuten,
 sowie ihre Salze;

i) den in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen der Formel I

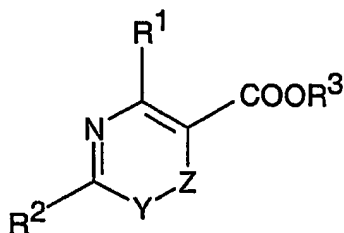


worin

Ar einfach durch NH₂, NHA oder NA₂ substituiertes
 Naphthyl und

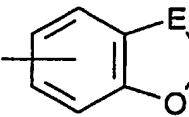
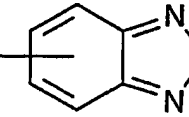
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 bedeuten,
 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze;

j) den in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

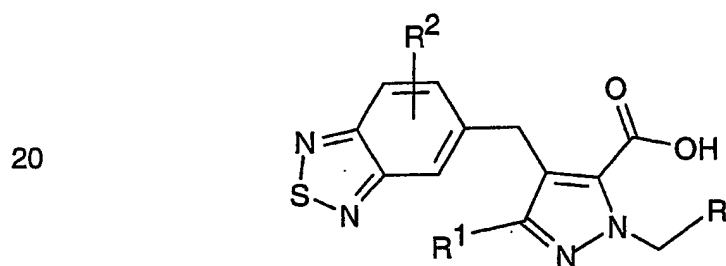
- 64 -

	-Y-Z-	-NR ⁴ -CO oder -N=CR ⁵ -,
	R ¹	Ar,
5	R ²	H, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR ³ oder Hal substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ³ , OR ³ oder Hal substituiertes (CH ₂) _m Ph oder (CH ₂) _m -cycloalkyl,
10	R ³ , R ^{3'}	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Benzyl,
	R ⁴	CH ₂ Ar,
	R ⁵	OCH ₂ Ar,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ⁶ , R ⁷ oder R ⁸ substituiertes Phenyl oder eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch R ⁶ substituierte
20		 eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach durch R ⁶ substituierte
25		 S - Gruppe,
30	E	CH ₂ oder O,
	D	Carbonyl oder (CH ₂) _n ,
	E und D	zusammen auch CH=CR ⁹ ,
35	R ⁶ , R ^{6'}	jeweils unabhängig voneinander R ³ , OR ³ oder Hal,

- 65 -

- R^7 R^3 , OR^3 , Hal, NO_2 , NH_2 , NHR^3 , NR^3R^3 , $NHCOR^3$,
 $COOR^3$, $O(CH_2)_nR^3$ oder $O(CH_2)_nOR^3$,
 R^8 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 ,
 OR^3 , Hal, NO_2 , NH_2 , NHR^6 , NR^6R^6 , $NHCOR^3$ oder
 $COOR^3$ substituiertes Ph,
 R^9 H, OH, CH_2OH oder $COOR^3$,
Hal F, Cl, Br oder I,
Ph Phenyl,
m 0 oder 1,
n 1 oder 2 bedeuten,
sowie ihre Salze;

k) den in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen der Formel I



- worin
 R unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 ,
 R^4 oder R^5 substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes
 oder einfach durch R^2 substituiertes 2,1,3-Benzothia-
 diazoly,
- R^1 A, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 -S-A, -O-A, unsubstituiertes oder einfach durch R^3
 substituiertes Phenyl, -Alkylen-phenyl oder unsub-
 tituiertes oder einfach durch R^3 substituiertes Thienyl,
- R^2 A, F, Cl, Br oder -O-A,
 R^3, R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander A, -O-A, -S-A,
 -O-alkylen-COOH, -alkylen-COOH oder COOH,

R^3 und R^4 zusammen auch -O-CH₂-O- und

A Alkyl mit 1-7 C-Atomen,

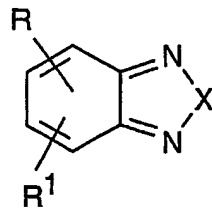
bedeutet,

sowie ihre Salze;

5

l) den in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen der Formel I

10

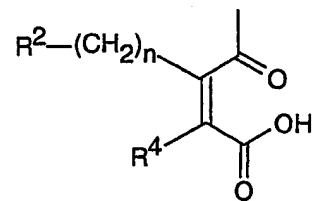
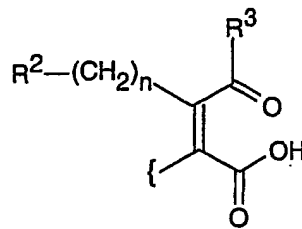


I

worin

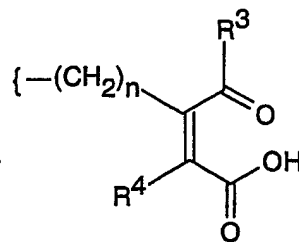
15

R



20

oder



25

X O oder S,

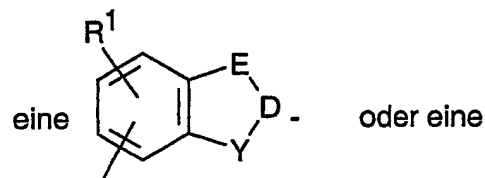
30

R^1 H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl,
SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

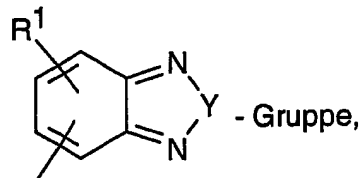
R^2 , R^3 , R^4 jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte
oder ein- oder mehrfach durch R^7 substituierte Phenyl-
gruppe, wobei R^2 noch zusätzlich A oder Cycloalkyl
bedeutet,

35

5



10



15

R⁵

20

25

A

30

D

E

Y

R⁶ und R^{6'}

35

R⁷

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R², R³ oder R⁴ einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch R⁷ substituierten Rest R⁸ bedeutet, eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA, A, S-A, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A, NASO₂A, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, Formyl, NHCOOA, NAAcyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA₂, N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CONH, O(CH₂)_nCOOA, O(CH₂)_nCOOH, O(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nOA, CH₂OH, CH₂OA, COOH, COOA, CH₂COOH oder CH₂COOA substituierte Phenylgruppe, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁶=CR^{6'}-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

D Carbonyl oder [C(R⁶R^{6'})]_m,

E CH₂, S oder O,

Y O oder S,

R⁶ und R^{6'} jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,

R⁷ Hal, OH, OA, O-Alkylen-R⁵, A, S-A, S-OA, SO₂A, S-OR⁵, SO₂R⁵, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A,

- 68 -

5

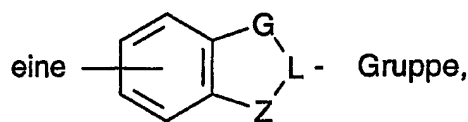
NHSO_2R^5 , NASO_2A , $\text{NASO}_2\text{-R}^5$, NH(CO)NH_2 ,
 NH(CO)NHA , Formyl, NH(CO)NHR^5 , NHCOOA ,
 NAAcyl , $\text{NHCOOCH}_2\text{R}^5$, $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{R}^5$, NHCOO-
 Alkylen-OA, NH(CO)NA_2 , 1-Piperidinyl-CO-NH, 1-
 Pyrrolidinyl-CONH, $\text{O(CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{COOH}$,
 $\text{O(CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{OA}$, CH_2OH , CH_2OA , COOH ,
 COOA , CH_2COOH oder CH_2COOA ,

10

 R^8

5-7 gliedriger Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-
 Atomen oder

15



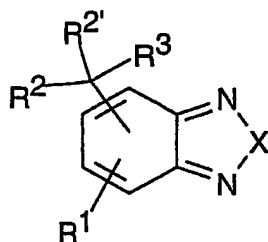
20

G, Z jeweils unabhängig voneinander $-\text{CH=}$, N, O oder S,
 L $-\text{CH=}$, $-\text{CH=CH-}$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 0, 1 oder 2 und
 m 1 oder 2 bedeutet,
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren
 und die Salze aller Isomeren;

25

m) den in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen der Formel I

30



I

35

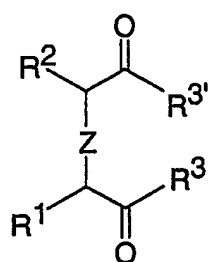
worin

	X	O oder S,
	R ¹	H, Hal, OH, OA, A, NO ₂ , NH ₂ , NHA, NAA', NHCOR ⁴ , NHCOR ⁶ , NHSO ₂ R ⁴ , NHSO ₂ R ⁶ , S(O) _m R ⁶ , SO ₃ H, SO ₂ NR ⁴ R ^{4'} oder Formyl,
5	R ² , R ^{2'}	jeweils unabhängig voneinander A, (CH ₂) _n Ar, (CH ₂) _n Het, CH ₂ COAr, CH ₂ COHet oder OAr,
	R ^{2'}	zusätzlich auch H,
	R ³	COOR ⁴ , CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO ₂ R ⁵ ,
10	R ⁴ , R ^{4'}	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	R ⁵	A oder Ar,
	R ⁶	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
15	R ⁷ , R ^{7'}	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C- Atomen,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C- Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR ⁷ =CR ^{7'} -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
20		
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁴ , NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ , CN, Hal, NHCOR ⁴ , NHCOR ⁶ , NHSO ₂ R ⁴ , NHSO ₂ R ⁶ , COOR ⁴ , OPh, CONH ₂ , CONHA, CONAA', COR ⁴ , CONHSO ₂ R ⁴ , CONHSO ₂ R ⁶ , O(CH ₂) _n COOR ⁴ , O(CH ₂) _n OR ⁴ , SO ₃ H, SO ₂ NR ⁴ R ^{4'} , S(O) _m R ⁶ oder S(O) _m R ⁴ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
25		
	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R ³ , NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ und/oder =O substituiert sein kann,
30		
35		

- 70 -

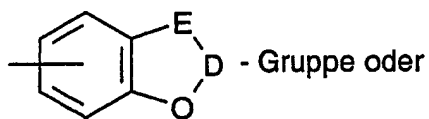
Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 m 0, 1 oder 2 und
 n 1 oder 2 bedeuten,
 wobei, sofern R^2 CH_2COAr und R^2 H ist, R^3 nicht COOA bedeutet,
 sowie deren Salze;

n) den in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen der Formel I

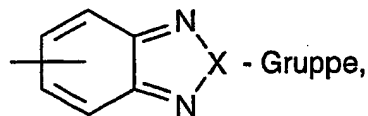


worin

Z eine Einfach- oder eine Doppelbindung,
 R^1 eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch R^7
 substituierte



eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach
 durch R^7 substituierte



R^2 A, $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_m$, $\text{Cycloalkyl}-(\text{CH}_2)_m$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m$ oder
 $R^1-(\text{CH}_2)_m$,

	$R^3, R^{3'}$	jeweils unabhängig voneinander OR^4 , $NHSO_2R^5$, NH_2 , NHA oder NAA' ,
	R^3 und $R^{3'}$	zusammen auch -O-, dabei ein cyclisches Anhydrid bildend,
5	$R^4, R^{4'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	R^5	A oder Ar,
	R^6	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, 10 NH_2 , NHA, NAA' , NO_2 , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
	R^7	A, $COOR^4$, CN, 1H-Tetrazol-5-yl, $CONHSO_2R^5$, Hal, OR^4 , NO_2 , NH_2 , NHA, NAA' , $NHCOR^4$, $NHCOR^6$, $NHSO_2R^4$, $NHSO_2R^6$, $S(O)_kR^4$, $S(O)_kR^6$, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Formyl,
15	$R^8, R^{8'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C Atomen,
	E	CH_2 oder O,
	D	Carbonyl oder $(CR^4R^{4'})_n$,
20	E und D	zusammen auch $CR^4=R^{4'}$,
	X	S oder O,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^8=CR^{8'}$ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome 25 durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR^4 , NH_2 , NHA, NAA' , NO_2 , CN, Hal, $NHCOR^4$, $NHCOR^6$, 30 $NHSO_2R^4$, $NHSO_2R^6$, $COOR^4$, OPh, $CONH_2$, CONHA, CONAA', COR^4 , $CONHSO_2R^4$, $CONHSO_2R^6$, $O(CH_2)_nCOOR^4$, $O(CH_2)_nOR^4$, $SO_2NR^4R^{4'}$, $S(O)_kR^6$ oder $S(O)_kR^4$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
35	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert

oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, COOR⁴, CN, 1H-Tetrazol-5-yl, CONHSO₂R⁵, NH₂, NHA, NAA', NO₂ und/oder =O substituiert sein kann,

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

k 0, 1 oder 2

m 0, 1 oder 2 und

n 1 oder 2 bedeuten,

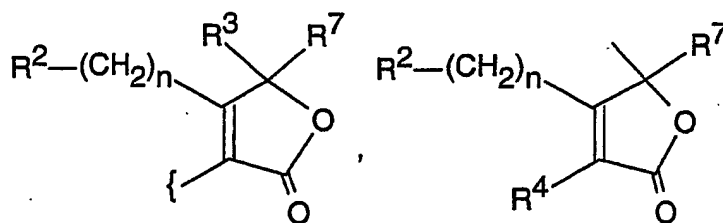
sowie die (Z)- und (E)-Isomeren und die Salze aller Isomeren;

o) den in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen der Formel I

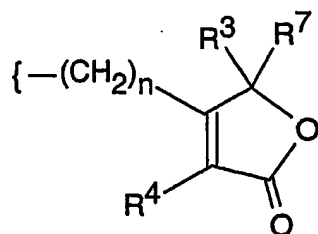


worin

R



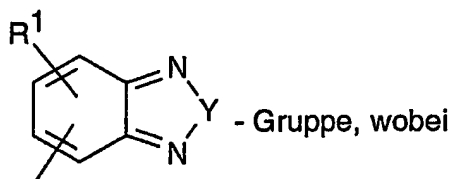
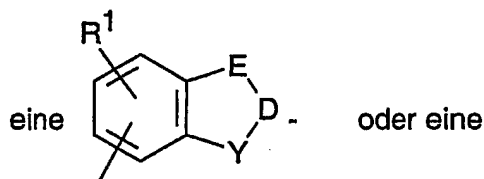
oder



X, Y jeweils unabhängig voneinander O oder S,

R¹ H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl, SO₂NH₂, SO₂-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

R^2, R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA, O-Alkyl- R^5 , A, S-A, S-OA, SO_2A , S-OR 5 , SO_2R^5 , NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyl, $NHSO_2A$, $NHSO_2R^5$, $NASO_2A$, $NASO_2R^5$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHA$, Formyl, $NH(CO)NHR^5$, $NHCOOA$, $NAAcyl$, $NHCOOCH_2R^5$, $NHSO_2CH_2R^5$, $NHCOO$ -Alkyl- OA , $NH(CO)NA_2$, 1-Piperidiny- $CO-NH$, 1-Pyrrolidiny- $CONH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, CH_2OH , CH_2OA , $COOH$, $COOA$, CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,

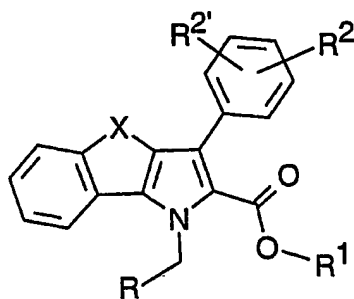


R^2 noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,
 R^5 eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA, A, S-A, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyl, $NHSO_2A$, $NASO_2A$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHA$, Formyl, $NHCOOA$, $NAAcyl$, $NHCOO$ -Alkyl- OA , $NH(CO)NA_2$, N-Piperidiny- $CO-NH$, N-Pyrrolidiny- $CONH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, CH_2OH , CH_2OA , $COOH$, $COOA$, CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^6=CR^6-$

- 74 -

- Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können;
- D Carbonyl oder $[C(R^6R^{6'})]_m$,
- E CH_2 , S oder O,
- 5 R^6 und $R^{6'}$ jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
- R^7 $-O-C(=Y)-NH-R^8$,
- R^8 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R^9 substituiertes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-2 C-Atome durch O und/oder S ersetzt sein können und/oder durch $=O$ substituiert sein können, oder
- 10 Cycloalkyl, worin 1-2 C-Atome durch N, O und/oder S ersetzt sein können,
- 15 R^9 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Naphthyl, A-O-C(=O)- oder Hal,
- Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
- 20 n 0, 1 oder 2 und
- m 1 oder 2 bedeutet,
- sowie deren Salze;
- 25 p) den in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen der Formel I

30



35

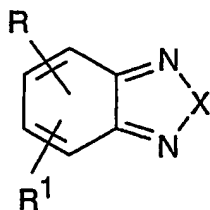
worin

X $N-R^3$, O oder S,

- 75 -

- 5
R unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R^2
und/oder $R^{2'}$ substituiertes 2,1,3-Benzothiadiazol-4-
oder 5-yl oder 2,1-Benzoisothiazol-5- oder 6-yl,
oder
unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^2
und/oder $R^{2'}$ substituiertes Phenyl,
- 10
 R^1 H oder A,
 $R^2, R^{2'}$ jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal,
OCF₃, OCHF₂, -O-CO-A, -O-alkylen-COOR¹,
-O-alkylen-CH₂-OR¹,
oder
unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach
durch R^4 und/oder $R^{4'}$ substituiertes OCH₂-Phenyl oder
-O-CO-Phenyl,
- 15
 R^2 und $R^{2'}$ zusammen auch -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- oder
-OCH₂CH₂-,
- 20
 R^3 H, A, alkylen-O-A, -CO-OA oder
unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach
durch R^4 und/oder $R^{4'}$ substituiertes alkylen-Phenyl,
- $R^4, R^{4'}$ jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal,
COOR¹ oder CH₂OR¹,
- 25
A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
bedeuten,
sowie ihre Salze;
- 30
q) den in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen der Formel I
- 35

- 76 -

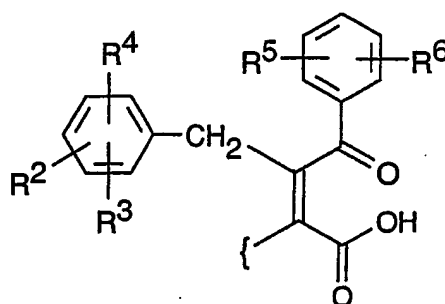


5

worin

10

R



15

- X O oder S,
 R¹ H, Hal, OA or A,
 R², R³, R⁵, R⁶ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA
 20 oder R⁴,
 R⁴ -O-(CH₂)_n-Cy,
 Cy Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen,
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-
 25 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch
 -CR⁵=CR⁵'-Gruppen und /oder 1-7 H-Atome durch
 F ersetzt sein können,
 R⁵ und R⁵' jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
 30 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 0, 1 oder 2

bedeutet,

oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren
 und die Salze aller Isomeren,

35

- 77 -

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

- 5 2. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe
- i) die in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen
- a) 5-Brom-2-ethyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- 10 b) 2,5-Dichlor-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- c) 5-Brom-2-propyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- d) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalinsulfonamid;
- 15 e) 5-Dimethylamino-N-[6-methyl-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- f) 5-Dimethylamino-N-[4-brom-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- 20 g) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-naphthalinsulfonamid;
- h) 5-Dimethylamino-N-([1,2,5]-oxadiazole-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-naphthalinsulfonamid;
- 25 i) 5-Dimethylamino-N-(1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- j) 5-Dimethylamino-N-(6-Brom-7-methyl-1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- 30 k) 2-Phenyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- ii) die in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-essigsäure;
- 35 b) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5 c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-essigsäure;
- 5 e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;
- f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-propylindol-7-yloxy)-essigsäure;
- 10 g) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1-methyl-2-propylbenzimidazol-4-yloxy)-essigsäure;
- iii) die in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen
- 15 a) 1,2-Dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- b) 2-(2-Methoxybenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]-pyridin-3-carbonsäure;
- 20 c) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- d) 2-(2-Methoxy-phenoxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]-pyridin-3-carbonsäure;
- 25 e) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-3-(1H-tetrazol-5-yl)-benzofuro[3,2-b]pyridin;
- f) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 30 g) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-trifluor-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- h) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbon-säure;
- 35 i) 1,2-Dihydro-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-methyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;

iv) die in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen

- 5
- a) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- b) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- c) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 10 d) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- e) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- f) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 15 g) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- h) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(6-chlor-3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 20 i) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- j) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 25

v) die in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen

- a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(2,3-dihydro-4,6-dimethyl-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 30 b) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-chlorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35

- 5
- d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methyl-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2H-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on-3-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 10
- vi) die in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen
- a) 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- 15
- b) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;
- c) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- 20
- d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-5,6-dimethoxy-indol-2-carbonsäure;
- 25
- vii) die in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 30
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 35
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

5 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-oxo-2-butensäure;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonylbenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-3-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

viii) die in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen

a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

b) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-acetyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-cyan-1,3-benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-2-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl-methylcarbonyl)-thiophen;

ix) die in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen

a) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-isopropylamino-1-naphthalinsulfonamid;

b) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-propylamino-1-naphthalinsulfonamid;

c) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-methylanino-1-naphthalinsulfonamid;

d) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-ethylamino-1-naphthalinsulfonamid;

- e) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-butylamino-1-naphthalinsulfonamid;
- 5 x) die in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxypyrimidin-5-carbonsäure;
- b) 4-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-cyclopropyl-6-oxypyrimidin-5-carbonsäure;
- 10 c) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxypyrimidin-5-carbonsäure;
- d) 4-(2-Phenyl-4-methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxypyrimidin-5-carbonsäure;
- 15 e) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxypyrimidin-5-carbonsäure;
- f) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxypyrimidin-5-carbonsäure;
- 20 xi) die in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-benzyl-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- b) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 25 c) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-chlor-5-ylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- d) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 30 e) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- f) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 35 g) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-(2-thienyl)-1H-pyrazol-5-carbonsäure;

- h) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-cyclohexyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- i) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-propoxy-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 5
- xii) die in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 10 b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(5-methoxy-thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(furan-2-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- 20 f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(thien-3-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 xiii) die in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-essigsäure;
- 30 c) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-essigsäure;
- d) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 e) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-carboxybenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5
- f) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxybenzyl)-essigsäure;
- g) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butansäure;
- xiv) die in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen
- 10 a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-bernsteinsäure;
- b) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure;
- c) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure-N,N-dibutylmonoamid;
- 15 d) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäureanhydrid;
- e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-phenyl-maleinsäureanhydrid;
- xv) die in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen
- 20 [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-essigsäureethylester;
- [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-essigsäureethylester;
- 25 N-1-Naphthylethyl-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl]-carbaminsäureester;
- 30 2-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-3-methyl-buttersäureethylester;
- 35 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

5

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonylbenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25

sowie die offenkettigen Tautomeren;

xvi) die in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen

30

a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;

b) 3-(2-Methoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;

35

c) 3-(2,5-Dimethoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;

- 5 d) 3-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 10 f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- g) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 15 h) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- i) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 20 xvii) die in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 25 b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-cyclopentyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35

- f) 3-(7-Methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

5 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

10 3. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

- 15 a) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalin-sulfonamid;
b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;

20 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

25 4. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

30 5. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung präcancerogener Schädigungen.

35 6. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Regulierung von Apoptose in menschlichen Zellen.

- 5 7. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Krebserkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe
 Prostatakrebs, Ovarialkarzinom, Darmkrebs, Zervixkarzinoma,
 Melanoma, Pankreaskrebs.

10

15

20

25

30

35

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/039539 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/4035**,
31/415, 31/433, 31/443, 31/4436, 31/4709, 31/4725,
31/501, 31/505, A61P 35/00, 35/04

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**,
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11350

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:
101 55 076.6 9. November 2001 (09.11.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **OSSWALD, Mathias**
[DE/DE]; Im Strenger 7A, 64665 Alsbach-Hähnlein
(DE). **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Königsberger Strasse
17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **MEDERSKI, Werner**
[DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg
(DE). **AMENDT, Christiane** [DE/DE]; Kurt-Schu-
macher-Strasse 28, 55124 Mainz (DE). **GRELL, Matthias**
[DE/DE]; Lindenweg 44, 64291 Darmstadt (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 6. November 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/039539 A3

(54) Title: USE OF ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF TUMOUR DISEASES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON TUMO-
RERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of endothelin receptor antagonists in the production of a medicament for treating
tumour diseases.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
von Tumorerkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4035 A61K31/415 A61K31/433 A61K31/443 A61K31/4436
A61K31/4709 A61K31/4725 A61K31/501 A61K31/505 A61P35/00
A61P35/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 36918 A (MARINE POLYMERS TECHNOLOGIES I) 29 June 2000 (2000-06-29) * S.4, Z.35-S.5, Z.2 *	1-7
Y	EP 0 733 626 A (MERCK PATENT GMBH) 25 September 1996 (1996-09-25) cited in the application claims 1-9; examples 1-13	1-7
Y	WO 97 30996 A (MERCK PATENT GMBH; MEDERSKI WERNER (DE); OSSWALD MATHIAS (DE); DOR) 28 August 1997 (1997-08-28) cited in the application * Ansprüche 1-8 *	1-7
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

3 June 2003

Date of mailing of the International search report

07. 07. 03

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uiber, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11350

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 758 650 A (MERCK PATENT GMBH) 19 February 1997 (1997-02-19) cited in the application * S.2, Z.13-19; Ansp. 1-9; ---	1-7
Y	EP 0 755 934 A (MERCK PATENT GMBH) 29 January 1997 (1997-01-29) cited in the application * S.3, Z.9-15; Anspr. 1-9 *	1-7
Y	EP 0 757 039 A (MERCK PATENT GMBH) 5 February 1997 (1997-02-05) cited in the application * S.3, Z.23-29; Ansp. 1-9 *	1-7
Y	WO 97 13758 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); OSSWALD MATHIAS (DE); MEDER) 17 April 1997 (1997-04-17) cited in the application * S.3, Z.14-24; Ansp. 1-9 *	1-7
Y	WO 97 19077 A (MERCK PATENT GMBH ;MEDERSKI WERNER (DE); OSSWALD MATHIAS (DE); DOR) 29 May 1997 (1997-05-29) cited in the application * S.2, Z.23-33; Ansp. 1-9 *	1-7
Y	WO 97 30982 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); ANZ) 28 August 1997 (1997-08-28) cited in the application * s.3, letzter Abs.; Ansp. 1-3 *	1-7
Y	DE 196 09 597 A (MERCK PATENT GMBH) 18 September 1997 (1997-09-18) cited in the application * S.1, Z.27-30; Ansp. 5-9 *	1-7
Y	WO 98 27077 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); ANZ) 25 June 1998 (1998-06-25) cited in the application * s.4, Z.8-18; Ansp. 1-3 und 8 *	1-7
Y	WO 98 41515 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); ANZ) 24 September 1998 (1998-09-24) cited in the application * S.3, 2.Abs.; Ansp. 1-3 *	1-7

	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11350

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 42702 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); MED) 1 October 1998 (1998-10-01) cited in the application * s.3, Z.33-S.4, Z.7, insbes. Z.6-7 auf S.4; Ansp. 1-10 *	1-7
Y	WO 99 05132 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); MED) 4 February 1999 (1999-02-04) cited in the application * S.2, letzt. Abs., insbes. letzte Zeile; Ansp. 1-4 *	1-7
Y	DE 196 12 101 A (MERCK PATENT GMBH) 2 October 1997 (1997-10-02) cited in the application * S.2, letzter Satz; Ansp. 1-9 *	1-7
Y	WO 98 27091 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); MED) 25 June 1998 (1998-06-25) cited in the application * S.2, 3.Abs.; Ansp.1-3 *	1-7
Y	WO 98 41521 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); MED) 24 September 1998 (1998-09-24) cited in the application * S.3, Z.3-S.4, Z.13; Ansp.1-3 *	1-7
Y	WO 98 42709 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); MED) 1 October 1998 (1998-10-01) cited in the application * S.2, letzt. Abs., insbes. letzte Zeile; Ansp. 1-4 *	1-7
Y	US 6 080 774 A (MURUGESAN NATESAN ET AL) 27 June 2000 (2000-06-27) * Sp.6, Z.17; Ansp. 5 *	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP02/11350

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

1. Claims: 1-3 (in part), 4-7

Use of endothelin receptor antagonists (ERA) as per formula Claim 1 a) or h) for producing a medicament for inhibiting the growth of neoplastic cells, treatment of cancer diseases, etc.

2. Claims: 1-2 (in part), 4-7

Use of endothelin receptor antagonists (ERA) as per formula Claim 1 b) for producing a medicament for inhibiting the growth of neoplastic cells, treatment of cancer diseases, etc.

3. Claims: 1-2 (in part), 4-7

Use of endothelin receptor antagonists (ERA) as per formula Claim 1 c) for producing a medicament for inhibiting the growth of neoplastic cells, treatment of cancer diseases, etc.

4. Claims: 1-2 (in part), 4-7

Use of endothelin receptor antagonists (ERA) as per formula Claim 1 d) for producing a medicament for inhibiting the growth of neoplastic cells, treatment of cancer diseases, etc.

5. Claims: 1-2 (in part), 4-7

Use of endothelin receptor antagonists (ERA) as per formula Claim 1 e) for producing a medicament for inhibiting the growth of neoplastic cells, treatment of cancer diseases, etc.

6. Claims: 1-3 (in part), 4-7

Use of endothelin receptor antagonists (ERA) as per formula Claim 1 f) or g) or i) or l) or m) or o) or q) for producing a medicament for

inhibiting the growth of neoplastic cells, treatment of cancer diseases, etc.

7. Claims: 1-2 (in part), 4-7

Use of endothelin receptor antagonists (ERA) as per formula Claim 1 j) for producing a medicament for inhibiting the growth of neoplastic cells, treatment of cancer diseases, etc.

8. Claims: 1-2 (in part), 4-7

Use of endothelin receptor antagonists (ERA) as per formula Claim 1 k) for producing a medicament for inhibiting the growth of neoplastic cells, treatment of cancer diseases, etc.

9. Claims: 1-2 (in part), 4-7

Use of endothelin receptor antagonists (ERA) as per formula Claim 1 n) for producing a medicament for inhibiting the growth of neoplastic cells, treatment of cancer diseases, etc.

10. Claims: 1-2 (in part), 4-7

Use of endothelin receptor antagonists (ERA) as per formula Claim 1 p) for producing a medicament for inhibiting the growth of neoplastic cells, treatment of cancer diseases, etc.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/11350

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0036918	A	29-06-2000	US 6063911 A	16-05-2000
			AU 2591900 A	12-07-2000
			CA 2356087 A1	29-06-2000
			CN 1335749 T	13-02-2002
			EP 1139752 A1	10-10-2001
			NO 20013071 A	20-08-2001
			WO 0036918 A1	29-06-2000
EP 0733626	A	25-09-1996	DE 19509950 A1	19-09-1996
			AT 175666 T	15-01-1999
			AU 705559 B2	27-05-1999
			AU 4803996 A	26-09-1996
			BR 9601028 A	30-12-1997
			CA 2171934 A1	19-09-1996
			CN 1141919 A , B	05-02-1997
			CZ 9600800 A3	16-10-1996
			DE 59601122 D1	25-02-1999
			DK 733626 T3	09-08-1999
			EP 0733626 A1	25-09-1996
			ES 2128117 T3	01-05-1999
			FI 960953 A	19-09-1996
			GR 3029893 T3	30-07-1999
			HU 9600663 A2	28-01-1997
			JP 8269027 A	15-10-1996
			NO 961072 A	19-09-1996
			PL 313280 A1	30-09-1996
			RU 2168503 C2	10-06-2001
			SK 36396 A3	05-02-1997
			TR 970014 A2	21-01-1997
			US 5726194 A	10-03-1998
			ZA 9602144 A	26-09-1996
WO 9730996	A	28-08-1997	DE 19606980 A1	28-08-1997
			AU 1875697 A	10-09-1997
			CN 1216045 A	05-05-1999
			WO 9730996 A1	28-08-1997
			EP 0885219 A1	23-12-1998
			ZA 9701474 A	28-08-1997
EP 0758650	A	19-02-1997	DE 19530032 A1	20-02-1997
			AU 6200296 A	20-02-1997
			BR 9603432 A	12-05-1998
			CA 2183307 A1	17-02-1997
			CN 1149583 A	14-05-1997
			CZ 9602400 A3	12-03-1997
			EP 0758650 A1	19-02-1997
			HU 9602253 A2	29-12-1997
			JP 9059273 A	04-03-1997
			NO 963411 A	17-02-1997
			PL 315707 A1	17-02-1997
			SK 100096 A3	05-03-1997
			US 5821256 A	13-10-1998
EP 0755934	A	29-01-1997	DE 19527568 A1	30-01-1997
			AU 6060796 A	06-02-1997
			BR 9603164 A	05-05-1998
			CA 2182156 A1	29-01-1997
			CZ 9602197 A3	12-02-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/11350

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0755934	A		EP 0755934 A1	29-01-1997
			HU 9602054 A2	28-11-1997
			JP 9040678 A	10-02-1997
			NO 963131 A	29-01-1997
			PL 315422 A1	03-02-1997
			SK 92496 A3	09-07-1997
			US 5700807 A	23-12-1997
EP 0757039	A	05-02-1997	DE 19528418 A1	06-02-1997
			AU 705959 B2	03-06-1999
			AU 6079296 A	06-02-1997
			BR 9603252 A	28-04-1998
			CA 2182469 A1	03-02-1997
			CZ 9602240 A3	12-02-1997
			EP 0757039 A1	05-02-1997
			HU 9602127 A1	28-05-1998
			JP 9040649 A	10-02-1997
			NO 963213 A	03-02-1997
			PL 315479 A1	03-02-1997
			SK 100296 A3	05-03-1997
			US 5731321 A	24-03-1998
WO 9713758	A	17-04-1997	DE 19537548 A1	10-04-1997
			AU 7211996 A	30-04-1997
			BR 9606668 A	30-09-1997
			CA 2207243 A1	17-04-1997
			CN 1168137 A	17-12-1997
			CZ 9701768 A3	15-10-1997
			WO 9713758 A1	17-04-1997
			EP 0796250 A1	24-09-1997
			HU 9801879 A2	28-06-1999
			JP 10511118 T	27-10-1998
			NO 972612 A	08-08-1997
			PL 320638 A1	13-10-1997
			SK 73597 A3	06-05-1998
			US 5883090 A	16-03-1999
			ZA 9608483 A	20-05-1997
WO 9719077	A	29-05-1997	DE 19543639 A1	28-05-1997
			AU 7694496 A	11-06-1997
			WO 9719077 A1	29-05-1997
			EP 0863898 A1	16-09-1998
			ZA 9609775 A	21-05-1998
WO 9730982	A	28-08-1997	DE 19607096 A1	28-08-1997
			AT 205486 T	15-09-2001
			AU 721203 B2	29-06-2000
			AU 1875797 A	10-09-1997
			CN 1216540 A , B	12-05-1999
			DE 59704603 D1	18-10-2001
			DK 882030 T3	07-01-2002
			WO 9730982 A1	28-08-1997
			EP 0882030 A1	09-12-1998
			ES 2164328 T3	16-02-2002
			PT 882030 T	28-03-2002
			RU 2175320 C2	27-10-2001
			SI 882030 T1	30-04-2002
			US 6017939 A	25-01-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/11350

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9730982	A		ZA 9701466 A	28-08-1997
DE 19609597	A	18-09-1997	DE 19609597 A1	18-09-1997
WO 9827077	A	25-06-1998	DE 19653037 A1 AU 5663598 A WO 9827077 A1	25-06-1998 15-07-1998 25-06-1998
WO 9841515	A	24-09-1998	DE 19710831 A1 AU 6826498 A WO 9841515 A1 ZA 9802111 A	17-09-1998 12-10-1998 24-09-1998 14-09-1998
WO 9842702	A	01-10-1998	DE 19712141 A1 AU 6826398 A WO 9842702 A1 ZA 9802370 A	24-09-1998 20-10-1998 01-10-1998 23-09-1998
WO 9905132	A	04-02-1999	DE 19731571 A1 AU 733338 B2 AU 8802298 A BR 9811537 A CN 1265102 T WO 9905132 A1 EP 1000044 A1 HU 0003335 A2 JP 2001510836 T NO 20000324 A PL 338070 A1 SK 512000 A3 TW 461887 B US 6197800 B1 ZA 9806551 A	28-01-1999 10-05-2001 16-02-1999 29-08-2000 30-08-2000 04-02-1999 17-05-2000 30-07-2001 07-08-2001 21-01-2000 25-09-2000 11-07-2000 01-11-2001 06-03-2001 20-09-1999
DE 19612101	A	02-10-1997	DE 19612101 A1	02-10-1997
WO 9827091	A	25-06-1998	DE 19653024 A1 AU 5758398 A WO 9827091 A1	25-06-1998 15-07-1998 25-06-1998
WO 9841521	A	24-09-1998	DE 19711428 A1 AU 6826698 A WO 9841521 A1 ZA 9802299 A	24-09-1998 12-10-1998 24-09-1998 28-09-1998
WO 9842709	A	01-10-1998	DE 19711785 A1 AU 6826598 A WO 9842709 A1 ZA 9802359 A	24-09-1998 20-10-1998 01-10-1998 22-09-1998
US 6080774	A	27-06-2000	US 6271248 B1 AU 716606 B2 AU 6810596 A CA 2187576 A1 EP 0768305 A1 JP 9124620 A	07-08-2001 02-03-2000 17-04-1997 12-04-1997 16-04-1997 13-05-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11350

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4035 A61K31/415 A61K31/433 A61K31/443 A61K31/4436
A61K31/4709 A61K31/4725 A61K31/501 A61K31/505 A61P35/00
A61P35/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 36918 A (MARINE POLYMERS TECHNOLOGIES I) 29. Juni 2000 (2000-06-29) * S.4, Z.35-S.5, Z.2 *	1-7
Y	EP 0 733 626 A (MERCK PATENT GMBH) 25. September 1996 (1996-09-25) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-9; Beispiele 1-13	1-7
Y	WO 97 30996 A (MERCK PATENT GMBH; MEDERSKI WERNER (DE); OSSWALD MATHIAS (DE); DOR) 28. August 1997 (1997-08-28) in der Anmeldung erwähnt * Ansprüche 1-8 *	1-7

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juni 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07.07.03

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Uiber, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11350

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 758 650 A (MERCK PATENT GMBH) 19. Februar 1997 (1997-02-19) in der Anmeldung erwähnt * S.2, Z.13-19; Ansp. 1-9; ---	1-7
Y	EP 0 755 934 A (MERCK PATENT GMBH) 29. Januar 1997 (1997-01-29) in der Anmeldung erwähnt * S.3, Z.9-15; Ansp. 1-9 *	1-7
Y	EP 0 757 039 A (MERCK PATENT GMBH) 5. Februar 1997 (1997-02-05) in der Anmeldung erwähnt * S.3, Z.23-29; Ansp. 1-9 *	1-7
Y	WO 97 13758 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); OSSWALD MATHIAS (DE); MEDER) 17. April 1997 (1997-04-17) in der Anmeldung erwähnt * S.3, Z.14-24; Ansp. 1-9 *	1-7
Y	WO 97 19077 A (MERCK PATENT GMBH ;MEDERSKI WERNER (DE); OSSWALD MATHIAS (DE); DOR) 29. Mai 1997 (1997-05-29) in der Anmeldung erwähnt * S.2, Z.23-33; Ansp. 1-9 *	1-7
Y	WO 97 30982 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); ANZ) 28. August 1997 (1997-08-28) in der Anmeldung erwähnt * s.3, letzter Abs.; Ansp. 1-3 *	1-7
Y	DE 196 09 597 A (MERCK PATENT GMBH) 18. September 1997 (1997-09-18) in der Anmeldung erwähnt * S.1, Z.27-30; Ansp. 5-9 *	1-7
Y	WO 98 27077 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); ANZ) 25. Juni 1998 (1998-06-25) in der Anmeldung erwähnt * s.4, Z.8-18; Ansp. 1-3 und 8 *	1-7
Y	WO 98 41515 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); ANZ) 24. September 1998 (1998-09-24) in der Anmeldung erwähnt * S.3, 2.Abs.; Ansp. 1-3 *	1-7

-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Akterzeichen

PCT/EP 02/11350

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 98 42702 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); MED) 1. Oktober 1998 (1998-10-01) in der Anmeldung erwähnt * s.3, Z.33-S.4, Z.7, insbes. Z.6-7 auf S.4; Ansp. 1-10 *	1-7
Y	WO 99 05132 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); MED) 4. Februar 1999 (1999-02-04) in der Anmeldung erwähnt * S.2, letzt. Abs., insbes. letzte Zeile; Ansp. 1-4 *	1-7
Y	DE 196 12 101 A (MERCK PATENT GMBH) 2. Oktober 1997 (1997-10-02) in der Anmeldung erwähnt * S.2, letzter Satz; Ansp. 1-9 *	1-7
Y	WO 98 27091 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); MED) 25. Juni 1998 (1998-06-25) in der Anmeldung erwähnt * S.2, 3.Abs.; Ansp.1-3 *	1-7
Y	WO 98 41521 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); MED) 24. September 1998 (1998-09-24) in der Anmeldung erwähnt * S.3, Z.3-S.4, Z.13; Ansp.1-3 *	1-7
Y	WO 98 42709 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); MED) 1. Oktober 1998 (1998-10-01) in der Anmeldung erwähnt * S.2, letzt. Abs., insbes. letzte Zeile; Ansp. 1-4 *	1-7
Y	US 6 080 774 A (MURUGESAN NATESAN ET AL) 27. Juni 2000 (2000-06-27) * Sp.6, Z.17; Ansp. 5 *	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/11350

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-3(teilweise),4-7

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagoniste (ERA) gemäss Formel Anspruch 1 a) oder h) zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, Behandlung von Krebserkrankungen etc...

2. Ansprüche: 1-2 (teilweise),4-7

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagoniste (ERA) gemäss Formel Anspruch 1 b) zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, Behandlung von Krebserkrankungen etc...

3. Ansprüche: 1-2(teilweise),4-7

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagoniste (ERA) gemäss Formel Anspruch 1 c) zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, Behandlung von Krebserkrankungen etc...

4. Ansprüche: 1-2(teilweise),4-7

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagoniste (ERA) gemäss Formel Anspruch 1 d) zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, Behandlung von Krebserkrankungen etc...

5. Ansprüche: 1-2(teilweise),4-7

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagoniste (ERA) gemäss Formel Anspruch 1 e) zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, Behandlung von Krebserkrankungen etc...

6. Ansprüche: 1-3(teilweise),4-7

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagoniste (ERA) gemäss Formel Anspruch 1 f) oder g) oder i) oder l) oder m) oder o) oder q) zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, Behandlung von Krebserkrankungen etc...

7. Ansprüche: 1-2(teilweise),4-7

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagoniste (ERA) gemäss Formel Anspruch 1 j) zur Herstellung eines Medikaments zur inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, Behandlung von Krebserkrankungen etc...

8. Ansprüche: 1-2(teilweise),4-7

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagoniste (ERA) gemäss Formel Anspruch 1 k) zur Herstellung eines Medikaments zur inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, Behandlung von Krebserkrankungen etc...

9. Ansprüche: 1-2(teilweise),4-7

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagoniste (ERA) gemäss Formel Anspruch 1 n) zur Herstellung eines Medikaments zur inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, Behandlung von Krebserkrankungen etc...

10. Ansprüche: 1-2(teilweise),4-7

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagoniste (ERA) gemäss Formel Anspruch 1 p) zur Herstellung eines Medikaments zur inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, Behandlung von Krebserkrankungen etc...

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11350

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0036918	A	29-06-2000	US 6063911 A AU 2591900 A CA 2356087 A1 CN 1335749 T EP 1139752 A1 NO 20013071 A WO 0036918 A1	16-05-2000 12-07-2000 29-06-2000 13-02-2002 10-10-2001 20-08-2001 29-06-2000
EP 0733626	A	25-09-1996	DE 19509950 A1 AT 175666 T AU 705559 B2 AU 4803996 A BR 9601028 A CA 2171934 A1 CN 1141919 A ,B CZ 9600800 A3 DE 59601122 D1 DK 733626 T3 EP 0733626 A1 ES 2128117 T3 FI 960953 A GR 3029893 T3 HU 9600663 A2 JP 8269027 A NO 961072 A PL 313280 A1 RU 2168503 C2 SK 36396 A3 TR 970014 A2 US 5726194 A ZA 9602144 A	19-09-1996 15-01-1999 27-05-1999 26-09-1996 30-12-1997 19-09-1996 05-02-1997 16-10-1996 25-02-1999 09-08-1999 25-09-1996 01-05-1999 19-09-1996 30-07-1999 28-01-1997 15-10-1996 19-09-1996 30-09-1996 10-06-2001 05-02-1997 21-01-1997 10-03-1998 26-09-1996
WO 9730996	A	28-08-1997	DE 19606980 A1 AU 1875697 A CN 1216045 A WO 9730996 A1 EP 0885219 A1 ZA 9701474 A	28-08-1997 10-09-1997 05-05-1999 28-08-1997 23-12-1998 28-08-1997
EP 0758650	A	19-02-1997	DE 19530032 A1 AU 6200296 A BR 9603432 A CA 2183307 A1 CN 1149583 A CZ 9602400 A3 EP 0758650 A1 HU 9602253 A2 JP 9059273 A NO 963411 A PL 315707 A1 SK 100096 A3 US 5821256 A	20-02-1997 20-02-1997 12-05-1998 17-02-1997 14-05-1997 12-03-1997 19-02-1997 29-12-1997 04-03-1997 17-02-1997 17-02-1997 05-03-1997 13-10-1998
EP 0755934	A	29-01-1997	DE 19527568 A1 AU 6060796 A BR 9603164 A CA 2182156 A1 CZ 9602197 A3	30-01-1997 06-02-1997 05-05-1998 29-01-1997 12-02-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11350

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0755934 A		EP 0755934 A1	29-01-1997
		HU 9602054 A2	28-11-1997
		JP 9040678 A	10-02-1997
		NO 963131 A	29-01-1997
		PL 315422 A1	03-02-1997
		SK 92496 A3	09-07-1997
		US 5700807 A	23-12-1997
EP 0757039 A	05-02-1997	DE 19528418 A1	06-02-1997
		AU 705959 B2	03-06-1999
		AU 6079296 A	06-02-1997
		BR 9603252 A	28-04-1998
		CA 2182469 A1	03-02-1997
		CZ 9602240 A3	12-02-1997
		EP 0757039 A1	05-02-1997
		HU 9602127 A1	28-05-1998
		JP 9040649 A	10-02-1997
		NO 963213 A	03-02-1997
		PL 315479 A1	03-02-1997
		SK 100296 A3	05-03-1997
		US 5731321 A	24-03-1998
WO 9713758 A	17-04-1997	DE 19537548 A1	10-04-1997
		AU 7211996 A	30-04-1997
		BR 9606668 A	30-09-1997
		CA 2207243 A1	17-04-1997
		CN 1168137 A	17-12-1997
		CZ 9701768 A3	15-10-1997
		WO 9713758 A1	17-04-1997
		EP 0796250 A1	24-09-1997
		HU 9801879 A2	28-06-1999
		JP 10511118 T	27-10-1998
		NO 972612 A	08-08-1997
		PL 320638 A1	13-10-1997
		SK 73597 A3	06-05-1998
		US 5883090 A	16-03-1999
		ZA 9608483 A	20-05-1997
WO 9719077 A	29-05-1997	DE 19543639 A1	28-05-1997
		AU 7694496 A	11-06-1997
		WO 9719077 A1	29-05-1997
		EP 0863898 A1	16-09-1998
		ZA 9609775 A	21-05-1998
WO 9730982 A	28-08-1997	DE 19607096 A1	28-08-1997
		AT 205486 T	15-09-2001
		AU 721203 B2	29-06-2000
		AU 1875797 A	10-09-1997
		CN 1216540 A , B	12-05-1999
		DE 59704603 D1	18-10-2001
		DK 882030 T3	07-01-2002
		WO 9730982 A1	28-08-1997
		EP 0882030 A1	09-12-1998
		ES 2164328 T3	16-02-2002
		PT 882030 T	28-03-2002
		RU 2175320 C2	27-10-2001
		SI 882030 T1	30-04-2002
		US 6017939 A	25-01-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11350

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9730982 A		ZA 9701466 A	28-08-1997
DE 19609597 A	18-09-1997	DE 19609597 A1	18-09-1997
WO 9827077 A	25-06-1998	DE 19653037 A1	25-06-1998
		AU 5663598 A	15-07-1998
		WO 9827077 A1	25-06-1998
WO 9841515 A	24-09-1998	DE 19710831 A1	17-09-1998
		AU 6826498 A	12-10-1998
		WO 9841515 A1	24-09-1998
		ZA 9802111 A	14-09-1998
WO 9842702 A	01-10-1998	DE 19712141 A1	24-09-1998
		AU 6826398 A	20-10-1998
		WO 9842702 A1	01-10-1998
		ZA 9802370 A	23-09-1998
WO 9905132 A	04-02-1999	DE 19731571 A1	28-01-1999
		AU 733338 B2	10-05-2001
		AU 8802298 A	16-02-1999
		BR 9811537 A	29-08-2000
		CN 1265102 T	30-08-2000
		WO 9905132 A1	04-02-1999
		EP 1000044 A1	17-05-2000
		HU 0003335 A2	30-07-2001
		JP 2001510836 T	07-08-2001
		NO 20000324 A	21-01-2000
		PL 338070 A1	25-09-2000
		SK 512000 A3	11-07-2000
		TW 461887 B	01-11-2001
		US 6197800 B1	06-03-2001
		ZA 9806551 A	20-09-1999
DE 19612101 A	02-10-1997	DE 19612101 A1	02-10-1997
WO 9827091 A	25-06-1998	DE 19653024 A1	25-06-1998
		AU 5758398 A	15-07-1998
		WO 9827091 A1	25-06-1998
WO 9841521 A	24-09-1998	DE 19711428 A1	24-09-1998
		AU 6826698 A	12-10-1998
		WO 9841521 A1	24-09-1998
		ZA 9802299 A	28-09-1998
WO 9842709 A	01-10-1998	DE 19711785 A1	24-09-1998
		AU 6826598 A	20-10-1998
		WO 9842709 A1	01-10-1998
		ZA 9802359 A	22-09-1998
US 6080774 A	27-06-2000	US 6271248 B1	07-08-2001
		AU 716606 B2	02-03-2000
		AU 6810596 A	17-04-1997
		CA 2187576 A1	12-04-1997
		EP 0768305 A1	16-04-1997
		JP 9124620 A	13-05-1997